

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Outcomeanalyse des kurzen versus langen Intervalls
beim zweizeitigen septischen Wechsel von
Hüft- und Knieendoprothesen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Malte Gert Wilhelm Stuhlert
aus Berlin

Datum der Promotion: 6. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abstract	6
Deutsch	6
English.....	8
1. Einleitung	10
1.1 Epidemiologie.....	11
1.2 Risikofaktoren	12
1.3 Ätiologie	14
1.4 Klassifizierung	14
1.4.1 Frühinfekt.....	15
1.4.2 Verzögerte Infektion	15
1.4.3 Spätinfekt.....	16
1.5 Diagnostik	16
1.5.1 Klinische Zeichen	16
1.5.2 Laborparameter.....	17
1.5.3 Mikrobiologie.....	17
1.5.4 Histologie	20
1.5.5 Bildgebung	20
1.6 Therapie.....	23
1.6.1 Erhalt der Prothese	23
1.6.2 Einzeitiger Wechsel.....	24
1.6.3 Zweizeitiger Wechsel	25
1.6.4 Das prothesenfreie Intervall.....	25
1.6.5 Verwendung von Knochenzement.....	27
1.6.6 Implantation von Platzhaltern (Spacern).....	27
1.6.7 Arthrodese, Girdlestonesituation und Amputation	29
1.6.8 Antibiotikatherapie.....	29
2. Fragestellung	31
3. Material und Methoden.....	33
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	33
3.1.1 Ausschlusskriterien	33
3.1.2 Gesetzliche Grundlagen und Regularien	34
3.2 Therapieschema.....	34

3.2.1	Operative Therapie.....	34
3.2.2	Antibiotikatherapie.....	36
3.2.3	Postoperative Versorgung.....	38
3.3	Datenerhebung und Follow-up	38
3.3.1	Scores.....	39
3.3.2	Klinische Untersuchungen.....	41
3.4	Statistische Datenauswertung	42
4.	Ergebnisse	44
4.1	Patientenkollektiv	44
4.1.1	Deskriptive Statistik.....	44
4.1.2	Vorerkrankungen.....	45
4.1.3	Vorherige Eingriffe	46
4.2	Perioperative Parameter.....	50
4.2.1	Prothesenfreies Intervall.....	50
4.2.2	Hospitalisierung.....	51
4.2.3	Zeit auf der Intensivstation nach Reimplantation	53
4.2.4	Pflegebedarf im Intervall.....	54
4.3	Infektiologie	55
4.3.1	Entzündungsparameter	55
4.3.2	Erregerspektrum	58
4.3.3	Mikrobiologie und Histologie.....	59
4.4	Outcome	60
4.4.1	Bewegungsausmaß Hüfte	60
4.4.2	Bewegungsausmaß Knie.....	62
4.4.3	Ergebnisse Visuelle Analog Skala (VAS) in Ruhe und in Bewegung	64
4.4.4	Ergebnisse Harris Hip Score (HHS)	67
4.4.5	Ergebnisse Knee Society Score (KSS).....	69
4.5	Komplikationen.....	72
4.5.1	Allgemeine Komplikationen Slowtrack-Patienten.....	72
4.5.2	Revisionen in der Slowtrack-Gruppe	72
4.5.3	Allgemeine Komplikation Fasttrack-Patienten.....	73
4.5.4	Revisionen in der Fasttrack-Gruppe	73
5.	Diskussion	75
5.1	Vergleich der Gruppen	75
5.2	Bewertung des therapeutischen Vorgehens	76
5.2.1	Antibiotikatherapie.....	76
5.2.2	Operative Therapie.....	78

5.3	Vergleich des kurzen und langen Intervalls	79
5.3.1	Outcome	80
5.3.2	Infektiologie.....	82
5.3.3	Perioperative Parameter und sozioökonomische Betrachtung.....	85
5.3.4	Gesundheitsökonomische Evaluation.....	86
5.4	Limitationen der Arbeit	87
5.5	Schlussfolgerung.....	88
5.6	Ausblick.....	88
6.	Literaturverzeichnis.....	89
7.	Tabellenverzeichnis.....	102
8.	Abbildungsverzeichnis	102
9.	Eidesstattliche Versicherung	104
10.	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	105
11.	Publikationsliste	106
12.	Lebenslauf.....	107
13.	Danksagung	108

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Association of the American Anesthesiologists
AV	atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COPD	Chronic Obstructive Lung Disease
CRP	C-reaktives Protein
et al.	und Mitarbeiter
HbA1c	glykolysiertes Hämoglobin
HHS	Harris Hip Score
HPF	High Power Field
HIV	Human Immunodeficiency Virus
H-TEP	Hüfttotalendoprothese
i.v.	intravenös
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
KSS	Knee Society Score
K-TEP	Knietotalendoprothese
LAF	Laminar Airflow
MRSA	methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMMA	Polymethylmethacrylat
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PPI	periprothetische Infektion
ROM	Range of Motion
SD	Standardabweichung
SAP®	Systemanalyse und Programmentwicklung
spp.	species pluralis
SPSS®	Superior Performing Software System
TNF	Tumor Nekrose Faktor
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organization

Abstract

Deutsch

Einleitung: Periprothetische Infektionen (PPI) sind die Ursache für ein Viertel aller Revisionen in der Endoprothetik. Die Standardtherapie ist der zweizeitige Wechsel der Prothese mit einem prothesenfreien Intervall von mehr als 4 Wochen und Unterbrechung der Antibiotikatherapie vor Reimplantation für 2 bis 8 Wochen zur Synovialaspiration. Mit zunehmender Intervalllänge steigen die mit der verringerten Mobilität assoziierten Komplikationen. Die Arbeitshypothese dieser Arbeit lautet: „Eine Verkürzung des prothesenfreien Intervalls auf unter vier Wochen führt zu einem mindestens ebenbürtigen Outcome und gleichen Reinfektionsraten wie die Standardtherapie.“

Methodik: 38 Patienten mit einer periprothetischen Infektion des Knie- oder Hüftgelenks wurden prospektiv eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Frühinfekte und die Infektion mit Problemkeimen. Therapiert wurde durch einen zweizeitigen Wechsel mit initialer Explantation der Prothese. Bei Patienten mit Hüftendoprothesen wurde eine Resektionsarthroplastik ohne Spacerimplantation durchgeführt. Bei Patienten mit Knieendoprothesen wurde ein statischer Spacer implantiert. Die Reimplantation erfolgte bei 19 Patienten nach einem kurzen (< 4 Wochen, „Fasttrack“), bei 19 Patienten nach einem langen (> 4 Wochen, „Slowtrack“) prothesenfreien Intervall. Die Gruppen setzten sich aus jeweils 10 Patienten mit Knie- und 9 Patienten mit Hüftendoprothesen zusammen. Alle Patienten erhielten eine standardisierte Antibiotikatherapie ohne Unterbrechung und es wurde keine Synovialaspiration vor Reimplantation durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Rate der Reinfekte. Sekundäre Endpunkte waren das funktionelle Outcome, Schmerzen und die Hospitalisierungszeit.

Ergebnisse: Das prothesenfreie Intervall betrug in der Slowtrack-Gruppe durchschnittlich 66,7 Tage (SD ± 37) und in der Fasttrack-Gruppe 17,9 Tage (SD $\pm 5,8$). Der Zeitraum des Follow-ups betrug mindestens 32 Monate, durchschnittlich 39,5 Monate (SD $\pm 5,3$). Eine Patientin erlitt eine rezidivierende periprothetische Infektion nach Wechsel mit langem Intervall und erhielt einen erneuten zweizeitigen Wechsel. Ein Patient mit kurzem Intervall hatte eine hämatogene Infektion nach einer Zahnarztbehandlung und wurde erfolgreich

Abstract

prothesenerhaltend therapiert. Bei Entlassung zeigten Patienten mit nach kurzem Intervall reimplantierten Hüftendoprothesen eine signifikant bessere Hüftfunktion im „Harris Hip Score“ ($p = 0,008$) als die Vergleichsgruppe. Weitere signifikante Unterschiede bei Funktion, Schmerzen oder Hospitalisierungszeit waren nicht zu verzeichnen. Patienten der Slowtrack-Gruppe verbrachten insgesamt 231 Tage in geriatrischen Einrichtungen. Patienten der Fasttrack-Gruppe benötigten keine externe Pflege.

Schlussfolgerung:

Der zweizeitige Wechsel mit verkürztem prothesenfreien Intervall führt im funktionellen Outcome und in der Rate der Reinfekte zu vergleichbaren Ergebnissen wie das bisherige lange Standardintervall. Voraussetzung ist die Anwendung einer biofilmaktiven, standardisierten Antibiotikatherapie. Die Verkürzung des Intervalls geht mit einem geringeren Zeitraum eingeschränkter Gelenkfunktion und einer Reduzierung der Pflegebedürftigkeit einher. Für das Gesundheitssystem ergeben sich Kostenersparnisse aus der Reduktion von externer Pflege im Intervall.

English

Objective: One quarter of revisions in arthroplasty is due to periprosthetic infection. The standard procedure is a two-stage revision surgery with a prosthesis-free interval of at least 4 weeks and an antibiotic-free period of 2 to 8 weeks for synovial aspiration. Long prosthesis-free intervals can be associated with more complications. The working hypothesis of this study is: A prosthesis-free interval of under 4 weeks leads to an at least equal outcome and an equal reinfection rate compared to the standard therapy.

Methods: 38 patients with periprosthetic infection of the hip or knee were enrolled prospectively. Exclusion criteria were an early infection or difficult-to-treat microorganisms. Two-stage revision surgery with the removal of foreign material was performed. Patients with total hip arthroplasty were treated with a resection arthroplasty without spacer implantation. In patients with total knee arthroplasty a static spacer was implanted. 19 patients had two-stage revision surgery with a short (< 4 weeks, “fast track”) and 19 with a long (> 4 weeks, “slow track”) prosthesis-free interval. Each group was composed of 10 patients with total knee and 9 patients with total hip arthroplasty. Patients received a standardized biofilm-active antibiotic therapy starting with explantation without interruption for synovial aspiration. Primary endpoint was the rate of reinfection. Secondary endpoints were the functional outcome, pain and length of stay in hospital.

Results: The prosthesis-free interval was 67.7 days (SD \pm 37.0) for the long interval and 17.9 days (SD \pm 5.8) for the short interval. The follow-up was at least 32 months, on average 39.5 (SD \pm 5.3) months. One patient with a long interval suffered from a persistent infection. A patient of the fast track group had a haematogenous infection after a dental treatment and was treated successfully with polyethylene exchange, irrigation and debridement. Patients with hip arthroplasty and short interval had a significantly higher Harris Hip score ($p = 0.008$) at discharge. No significant difference in pain or length of hospitalization could be found. Patients treated with a long interval required 231 days of further care. Short interval patients were in no need of further care.

Conclusion: The results of this thesis indicate that two-stage revision surgery with shortened prosthesis-free intervals yield equivalent results regarding outcome and reinfection rates. A prerequisite is the application of a standardized biofilm-active

Abstract

antibiotic therapy. A shortened prosthesis-free interval reduces the need for further care, the amount of time of an impaired joint function and healthcare expenditures.

1 Einleitung

Erkrankungen des Bewegungsapparates stellen weltweit einen signifikanten Anteil der direkten und indirekten Kosten für das Gesundheitswesen dar.¹ In Deutschland belaufen sich die Kosten für „Muskel-Skelett-Erkrankungen und Erkrankungen des Bindegewebes“ laut dem Bundesamt für Statistik im Jahr 2016 auf über 12,7 Mrd. Euro.² Handelt es sich hierbei um degenerative oder traumatische Erkrankungen der großen Gelenke, so ist neben konservativen Behandlungsstrategien die Endoprothetik eine wichtige Säule der gesundheitlichen Versorgung.³

Im Jahr 2016 wurden deutschlandweit rund 233.000 primäre Implantationen von Hüft- und rund 187.000 Implantationen von Knieendoprothesen durchgeführt.⁴ Bedingt durch den demografischen Wandel erreichen immer mehr Patienten ein Alter, in dem die großen Gelenke so stark arthrotisch verändert sind, dass eine endoprothetische Versorgung indiziert ist.^{3,5} Weiterentwicklungen in der Anästhesie und Intensivmedizin ermöglichen zudem operative Eingriffe bei internistisch schwer vorerkrankten Patienten, bei jedoch schlechterem Outcome der Operation.⁶ Gleichzeitig sinkt das Durchschnittsalter der primär mit einer TEP versorgten Patienten.⁷ Die Zahl der Revisionen steigt mit den Jahren der Standzeit, sodass jüngere Patienten überproportional häufig im Verlauf ihres Lebens eine Revision erhalten werden.⁸ Folglich ist ein weiteres Ansteigen der Fallzahlen von primärer und Revisionsendoprothetik zu erwarten.⁹

Die Primärversorgung der Patienten mit einer Endoprothese stellt einen Standardeingriff dar. Die Komplikationsraten variieren von Haus zu Haus - hohe Fallzahlen, die nur in spezialisierten Zentren oder großen Krankenhäusern erzielt werden können, haben einen positiven Effekt auf das Outcome.¹⁰

Die Rate an Revisionsoperationen kann als Maß zur Beurteilung der Operationsqualität verwendet werden.^{8,11} Bei der letzten Erhebung im Jahr 2016 lag diese in Deutschland bei 15 % und absolut bei rund 35.000 respektive rund 25.000 Eingriffen bezogen auf die Primärimplantation von Hüft- und Knieendoprothesen.⁴ Gründe dieser Revisionen sind: Infektionen, aseptische Lockerungen und periprothetische Frakturen.¹² Periprothetische Infektionen (PPI) sind die Ursache von 15% der Revisionen bei Hüft- und 25 % der Revisionen bei Knieendoprothesen.¹³

PPI sind eine der komplexesten Komplikationen der Endoprothetik. Durch operative Eingriffe mit oft mehrfachem Débridement sowie ggf. Explantation und Reimplantation der Prothese sowie einer antimikrobiellen Therapie muss eine Infektsanierung erreicht werden.¹⁴ Für die Patienten bedeutet eine PPI eine erhebliche Einschränkung der Gelenkfunktion und Schmerzen sowie, bei unzureichender Versorgung, oft vielfache operative Folgeeingriffe mit langem Leidensweg. Für das Gesundheitssystem erhöhen sich die Kosten für eine Totalendoprothese bei Vorliegen einer PPI durchschnittlich um das Dreifache.¹⁵ In Zahlen ergeben sich so bei infizierten Knie- und Hüfttotalendoprothesen Behandlungskosten von rund 25.000 € respektive rund 29.000 € pro Fall.¹⁶

Das Standardverfahren zur Behandlung der PPI ist der zweizeitige Wechsel der Prothese mit einem prothesenfreien Intervall von mindestens vier Wochen.^{17,18} Durch die Operationen und das lange prothesenfreie Intervall können sich negativen Folgen für die Patienten ergeben. Substanzverlust an Knochen, Muskelatrophie, Verkürzungen der Bänder, eingeschränkte Mobilität und lange Krankenhausaufenthalte können zu weiteren Komplikationen führen.¹⁹ Im schlechtesten Fall ist ein erneuter künstlicher Gelenkersatz nicht möglich und die Schaffung einer Arthrode, einer dauerhaften Resektionsarthroplastik oder eine Amputation ist indiziert.¹⁴

1.1 Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PPI bei einem Primäreingriff liegt im Durchschnitt bei ca. ein bis zwei Prozent.^{10,17} Bezogen auf die Fallzahlen für die Implantationen von Hüft- und Knie-Totalendoprothesen in Deutschland für das Jahr 2016 bedeutet das, dass konservativ gerechnet ca. 4200 Patienten in diesem Jahr neu an einer PPI erkrankten.⁴ Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Inzidenz von PPI in den letzten Jahren gestiegen ist.^{7,12,20} Verbesserte Nachweismethoden der PPI machen einen weiteren Inzidenzanstieg aufgrund der bisher sehr hohen Dunkelziffer wahrscheinlich.^{21,22}

1.2 Risikofaktoren

Das Risiko einer PPI bei der Implantation von Endoprothesen variiert von Patient zu Patient. Das Vorliegen von individuellen Risikofaktoren ist als ursächlich dafür anzusehen. Bereits die Erkrankung, die zur Indikationsstellung des Gelenkersatzes führt, beeinflusst die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PPI.

Entzündliche Erkrankungen, eine Fraktur und Hüftkopfnekrosen stellen risikosteigernde Grunderkrankungen dar.²³ Bei Revisionseingriffen und Operationen nach stattgehabter Gelenkinfektion liegt das Risiko einer PPI bei 4 bis 15 % respektive 5 bis 9 %.^{17,24-26} In Studien konnte gezeigt werden, dass eine krankheitsbedingte oder iatrogene Suppression des Immunsystems zu einer erhöhten Rate an PPI führt. Für Adipositas, Diabetes mellitus, rheumatologische Grunderkrankungen und medikamentöse Immunsuppression konnte dies nachgewiesen werden.²⁷⁻²⁹

Laut dem statistischen Bundesamt hat mehr als jeder zweite deutsche Erwachsene Übergewicht und dadurch ein deutlich erhöhtes Risiko an einer PPI zu erkranken.^{30,31} Eine verlängerte Operationszeit, ein höherer Bedarf an Transfusionen von Fremdblut, ein längerer Krankenhausaufenthalt und eine erhöhte Anzahl von Komorbiditäten werden in der Literatur als Ursachen diskutiert. Aufgrund der erhöhten Körpermasse besteht zudem das Risiko nur unterdosiert mit prophylaktisch verabreichtem Antibiotikum behandelt zu werden.³²⁻³⁴

Bei Patienten mit nicht oder unzureichend therapiertem Diabetes mellitus und präoperativen Nüchternglukosewert von über 180 mg/dl oder HbA1c über 7 % liegt die Wahrscheinlichkeit einer PPI bei 3,1 % bis 7 %.³⁵ Bezogen auf das Risiko eines Gesunden (ca. 1-2 %) stellt dies eine 3- bis 7-fache Risikosteigerung dar. Der aktuelle Blutglukosewert und weniger der Verlauf der Werte ist für die Entwicklung einer Infektion entscheidend.^{36,37} Mraovic et al. konnten zeigen, dass auch ein postoperativer Blutglukosewert von über 140 mg/dl bei Nichtdiabetikern eine Erhöhung des Infektionsrisikos um das Dreifache nach sich zieht.³⁶

Bei rheumatisch vorerkrankten Patienten, die sich einer primären Prothesenimplantation an einem von Arthritis veränderten Gelenk unterziehen, liegt das Risiko einer PPI je nach Studie bei 2,4 % bis 8 %.²⁸ Eine immunsuppressive Therapie im Rahmen der rheumatischen Erkrankung wie beispielsweise durch TNF-alpha-Blocker oder Glucocorticoide ist mit einer erhöhten Inzidenz von PPI assoziiert.^{29,38,39} Das Fortführen der Glucocorticoideinnahme trotz des gesteigerten Infektionsrisikos wird empfohlen.^{40,41}

Einleitung

Die iatrogene Zufuhr von Glucocorticoiden supprimiert die endogene Produktion. Operativer Stress kann schwerer physiologisch verarbeitet werden.⁴⁰

Ein aktiver Infektfokus im Rahmen einer bestehenden lokalen oder systemischen Entzündung vergrößert das Risiko einer PPI.^{32,42,43} Eine hämatogene Streuung des Erregers ist möglich.^{32,44}

Eine präoperativ bestehende Besiedelung der Haut von Patienten mit *Staphylococcus aureus* und insbesondere MRSA ist mit einem erhöhten Risiko verbunden eine PPI mit diesem Erreger zu erleiden.^{28,45} Eine präoperative Eradikation wird von der WHO empfohlen.⁴⁶

Diverse Studien konnten Substanzmissbrauch als prädiktiven Faktor für PPI identifizieren. Nikotinabusus erhöht sowohl die Rate von allgemeinen postoperativen Komplikationen als auch speziell die Inzidenz von PPI.^{47,48} Starke Raucher betrifft dies vermehrt (mehr als eine Packung pro Tag). Ehemalige Raucher weisen ebenfalls ein höheres Risiko für perioperative Komplikationen auf.³⁴ Intravenöser Drogenabusus, insbesondere in Kombination mit einer HIV-Infektion, erhöht das Risiko einer PPI deutlich.⁴⁹ Erhöhter Alkoholkonsum ist ebenfalls mit dem Auftreten von perioperativen Komplikationen und PPI assoziiert.^{32,50}

Komorbiditäten, die das Risiko einer PPI sowie die Rate an Komplikationen steigern, sind chronische Niereninsuffizienz, chronische Hepatitiden, Leberzirrhose, COPD und präoperative Anämie.⁵¹⁻⁵⁴ Insgesamt begünstigt eine gesteigerte Anzahl an Grunderkrankungen bis hin zur Multimorbidität das Auftreten von PPI. Dies kann präoperativ durch einen erhöhten Charlson-Score und einen hohen ASA - Score erfasst werden.^{38,55} Die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht und ein niedriger sozioökonomischer Status scheinen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einherzugehen an einer PPI zu erkranken.^{6,56,57}

1.3 Ätiologie

Ein Großteil der PPI werden durch Bakterien der patienteneigenen Hautflora und nachrangig durch exogene Kontamination durch das OP-Personal hervorgerufen.⁵⁸ Dementsprechend können koagulasenegative Staphylokokken in 30 bis 43 %, *Staphylococcus aureus* in 12 bis 23 % und Streptokokken in 9 bis 10 % der Fälle als Erreger einer PPI nachgewiesen werden. Weitere Erreger sind in abnehmender Häufigkeit gramnegative Bakterien, Enterokokken, Anaerobier und *Candida*. Zusätzlich sind 10 bis 20 % aller PPI Mischinfektionen und bei 10 bis 30 % ist kein Erregernachweis möglich („kulturnegative PPI“).^{14,59-61}

Durch moderne Nachweismethoden kann trotz vorheriger Antibiotikatherapie eine steigende Anzahl an Erregern der PPI nachgewiesen werden, sodass eine Abnahme der kulturnegativen PPI wahrscheinlich scheint.^{21,22}

Ein weiterer Teil der PPI entsteht durch in der Luft zirkulierende Bakterien. Die Konzentration der Bakterien in der Luft korreliert mit der Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer PPI.^{62,63} Ebenso erhöht die Zahl der im Operationsaal befindlichen Personen, die Gesamtheit ihrer Bewegungen („Traffic flow“) und das Öffnen und Schließen von Türen das Infektionsrisiko.^{58,63} Eine höhere Anzahl an Menschen verliert mehr hautständige Bakterien und durch turbulente Luftströmungen gelangen diese in die Luft.^{63,64} Die Häufigkeit von Kontaminationen des Wundgebietes, unabhängig von ihrer Ursache, ist deutlich höher als das eigentliche Auftreten eines floriden Infektes.⁶⁵

1.4 Klassifizierung

Periprothetische Infektionen können anhand des Zeitpunktes ihres Auftretens im postoperativen Verlauf differenziert werden. Es werden dabei Frühinfekte von verzögerten Infekten sowie Spätinfekten abgegrenzt. Diese Klassifizierung ist für die Therapiewahl entscheidend.^{14,66}

1.4.1 Fröhinfekt

Als Fröhinfektion wird eine PPI definiert, die maximal drei Monate nach Prothesenimplantation apparent wird.^{14,66} Diese Infektionen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie oft durch hochvirulente Erreger hervorgerufen werden (z.B. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) und deutliche klinische Zeichen einer lokalen und ggf. auch systemischen Entzündung beim Patienten hervorufen.⁶⁷ Die Symptome sind unter anderem ausgeprägte Schmerzen, starke Ergussbildung, Rötung und Überwärmung im Bereich der Prothese sowie bei systemischer Beteiligung auch Fieber.^{14,68,69}

Ein deutlicher Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP), der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und der Leukozytenzahl im Blut ist in der Regel zu verzeichnen.⁷⁰ Die Kontamination erfolgt bei Fröhinfektionen meist intraoperativ.^{14,67}

1.4.2 Verzögerte Infektion

Verzögerte Infektionen treten per definitionem im Zeitraum von 3 bis 24 Monaten, je nach Autor sogar nach bis zu 36 Monaten auf.^{14,66,70}

Das Erregerspektrum unterscheidet sich von Fröhinfekten insofern, als dass für den Infekt weniger virulente Bakterien wie *Propionibacterium acnes* oder *Staphylococcus epidermidis* ursächlich sind.⁷⁰ Diese sind der Gruppe der hautständigen Bakterienflora zuzurechnen und die Infektionen müssen daher von Kontaminationen der Proben unterschieden werden.⁷¹

Die klinischen Symptome sind weniger prägnant, sodass oft typische lokale oder systemische Entzündungszeichen fehlen. Eine verlängerte Schmerzhaftigkeit der Prothese und im langfristigen Verlauf radiologische Lockerungszeichen können hinweisgebend sein.¹⁴ Die Abgrenzung zur aseptischen Lockerung ist daher im klinischen Alltag schwierig, für dieses Unterkollektiv an Patienten aber von höchster Relevanz.^{14,18,70} Die Kontamination der Prothese mit Bakterien tritt in der Regel intraoperativ auf. Ein geringer Teil der verzögerten Infektionen wird durch hämatogene Streuung von bakteriellen Infekten hervorgerufen.^{18,67,70}

1.4.3 Spätinfekt

Spätinfekte treten ab zwei Jahren nach Implantation der Prothese auf.^{14,66} Klinisch stellen sie sich typischerweise durch eine plötzliche Schmerzhaftigkeit der Prothese bei vorangegangener Beschwerdefreiheit dar. Sie werden durch hämatogene Streuung von Erregern hervorgerufen, diese kann aber natürlich bereits vor den oben genannten zwei Jahren ursächlich für eine PPI sein.¹⁴ Erregerquellen sind unter anderem Infektionen der Haut und der Atemwege, der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion sowie Harnwegsinfekte.^{6,14,72} Charakteristische Erreger sind *Staphylococcus aureus*, gramnegative Bakterien und beta-hämolytische Streptokokken.⁷³

1.5 Diagnostik

Eine PPI kann anhand von klinischen, mikrobiologischen, histologischen oder laborparametrischen Kriterien diagnostiziert werden. Die Diagnose einer PPI muss unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Befunde erfolgen.^{13,14,32,74}

In den letzten Jahren wurden die bestehenden Nachweismethoden kontinuierlich ergänzt. Ziel war es, die Anzahl der kulturnegativen PPI zu verringern, Fehldiagnosen als aseptische Lockerungen zu reduzieren und die Nachweisbarkeit von Bakterien trotz vorheriger Antibiotikatherapie zu erhöhen.^{21,22,75}

1.5.1 Klinische Zeichen

Anamnestisch und klinisch erhobene unspezifische Symptome wie persistierende Schmerzen, starke Ergussbildung, Rötung und Überwärmung im Bereich der Prothese und Fieber können Hinweis auf eine PPI sein.^{14,68,69}

Als sichere klinische Zeichen einer PPI gelten das Vorliegen einer nach intraartikulär kommunizierenden Fistel oder intraartikulärer Pus.^{70,75} Eine Ausnahme bilden Metall auf Metallgleitpaarungen, bei denen es zur Bildung von Pseudopus ohne Vorliegen einer Infektion kommen kann.⁷⁰

1.5.2 Laborparameter

Die Werte für C-reaktives Protein (CRP) sind postoperativ für mehrere Wochen erhöht.⁷⁵ Verlaufskontrollen werden durchgeführt, um die Dynamik beurteilen zu können.¹⁴ Kommt es zu einem Wiederanstieg, muss eine PPI in Betracht gezogen werden.⁷⁰ Die Sensitivität des CRP-Wertes liegt bei 88 %, die Spezifität bei 74 % für die Diagnose einer PPI.

Im Vergleich dazu besitzt die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 70 % eine geringere diagnostische Wertigkeit.^{38,70,76}

Sind beide Parameter negativ, ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion gering.⁷⁶ Low-grade Infekte gehen seltener mit einem Anstieg von Entzündungsparametern einher.^{70,71}

Die Leukozytenzahl wird standardmäßig im kleinen Blutbild miterfasst und ist neben dem CRP-Wert klinisch am häufigsten verfügbar. Die Sensitivität zur Diagnosestellung einer PPI liegt lediglich bei 45 % und die Spezifität bei 87 %.⁷⁶

Interleukin-6 wird in der Literatur als sensibler und spezifischer Marker (Sensitivität: 97 %, Spezifität: 92 %) beschrieben. Es steigt wie das CRP im Rahmen der Implantation einer Endoprothese an, sinkt aber nach drei Tagen wieder auf seinen Ausgangswert ab.⁷⁶

Hunziker et al. konnten zeigen, dass Procalcitonin ein hilfreicher Marker ist, um infektiöse Ursachen für einen postoperativen Fieberanstieg von nichtinfektiösen Ursachen abzugrenzen. Ähnlich wie beim CRP-Wert wird eine Wiederholung der Bestimmung der Konzentration im Blut empfohlen. Die Spezifität liegt bei 16 % bis 32 % in Abhängigkeit vom Bestimmungstag.⁷⁷ Ein Ausschluss einer PPI ist durch die geringe Spezifität nicht sicher möglich und dieser Parameter für die PPI-Diagnostik wenig hilfreich. Die Interleukin-6- und Procalcitonin-Bestimmung gehören bislang nicht zum klinischen Standard zur Diagnosestellung einer PPI.

1.5.3 Mikrobiologie

Durch intraoperativ gewonnene Proben kann eine PPI nachgewiesen werden. Zur Anwendung kommen Nachweisverfahren von unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität.⁷⁵ Ein positiver Nachweis muss von einer Kontamination durch Erreger der normalen Hautflora unterschieden werden.⁷⁸ Hautständige Bakterien sind beispielsweise Koagulase-negative Staphylokokken, Corynebakterien und Propionibakterien.^{14,70} Diese Erreger können trotz ihrer geringen Virulenz eine Infektion hervorrufen. Gegen ein

Vorliegen einer Kontamination und für das Vorliegen einer Infektion mit niedrig virulenten Erregern sprechen:

der Nachweis in mehr als einer Probe, ein positiver Nachweis von Bakterien nach kurzer Bebrütungszeit, eine floride Entzündungsreaktion im histopathologischen Befund oder der Nachweis von grampositiven Bakterien.^{14,79}

Punktion

Die Durchführung einer Punktion des Knie- oder Hüftgelenks unter sterilen Kautelen bei liegender Prothese dient der Aspiration von Synovialflüssigkeit zur Diagnose einer PPI. Eine aus dieser Flüssigkeit hervorgehende positive Kultur kann mit einer Sensitivität von 60 - 80 % und einer Spezifität von 97 % den korrekten Erregernachweis erzielen.⁷⁵

Wird in der Probe außerdem die Konzentration der Leukozyten und anteilig der neutrophilen Granulozyten bestimmt, erhöht sich die Sensitivität auf 95 % bei Hüftendoprothesen und 96 % bei Knieendoprothesen. Die jeweiligen Grenzwerte zur Diagnosestellung einer PPI betragen $1,7 \times 10^9/l$ Leukozyten und ≥ 65 % neutrophile Granulozyten für Knieendoprothesen und $4,2 \times 10^9/l$ Leukozyten und ≥ 80 % neutrophile Granulozyten für Hüftendoprothesen.^{70,75,80,81}

Für Patienten in den ersten sechs Wochen nach Implantation einer Prothese und mit entzündlichen Gelenkerkrankungen darf die Leukozytenzahl nicht zur Diagnose einer PPI herangezogen werden, da falsch positive Befunde zu erwarten sind.⁷¹

Die Punktion bei vorliegender Girdlestonesituation vor Reimplantation hat eine Sensitivität von nur 13 % bei einer Spezifität von 98 %.⁸² Als Gründe für die geringere Sensitivität im Vergleich zu der Punktion ohne Girdlestonesituation werden die Antibiotikatherapie im prothesenfreien Intervall und die Ausbildung eines Biofilms mit weniger planktonischen Bakterien diskutiert.^{74,82}

Biopsie

Eine Biopsie kann intraoperativ bei einer Wechseloperation oder während einer gesonderten Operation, als arthroskopische oder offene Biopsie durchgeführt werden. Ziel ist es intraartikuläres Gewebe zu gewinnen. Wird die Prothese explantiert, so werden standardmäßig mindestens drei, optimal jedoch fünf bis sechs Proben aus allen Regionen vor allem aus dem Prothesen-Knocheninterface gewonnen, um eine

ausreichend hohe Aussagekraft der Untersuchung zu erhalten.¹⁸ Aus dem gewonnenen Probenmaterial werden Kulturen zur Anzucht von Bakterien angelegt.

Die Sensitivität und die Spezifität werden in der Literatur mit 70 - 85 % respektive 92 % angegeben.⁷⁵ Bei low-grade Infekten ist für eine Bestätigung der PPI der Nachweis desselben Erregers in zwei verschiedenen Gewebeproben gefordert.⁷⁵ Eine histologische Untersuchung der Gewebeprobe sollte ebenfalls durchgeführt werden und ist unter Punkt 1.5.4 beschrieben.

Sonikation

Bei der Sonikation werden explantierte Endoprothesen oder bei Frühinfekten nur deren bewegliche Teile mittels Ultraschall in einem Wasserbad behandelt und ggf. adhärenente Bakterien gelöst. Das Sonikat wird weiter mikrobiologisch und histopathologisch aufbereitet.⁸³

Die Sensitivität im Vergleich zu konventionellen Methoden wie der Anzucht von Bakterien aus periprotetischem Gewebe (70 - 85 %) oder aus Synovialflüssigkeit (56 – 80 %) auf 80 – 95 % erhöht werden.^{75,83} Das Sonikat wird im Verlauf bebrütet, bei Wachstum vom Keimen ist eine Resistenzbestimmung möglich, welche die Grundlage für eine individuelle Therapie nach Antibiotogramm schafft. Die Diagnose einer PPI gilt als gesichert, sofern >50 Kolonien/ml im Sonikat nachgewiesen werden können.^{78,83}

Bei vorheriger Behandlung mit Antibiotika sinkt die Sensitivität der Sonikation und bei einem Nachweis von *Staphylococcus aureus* oder Anaerobiern können schon Konzentrationen von <50 Kolonien/ml hinweisend auf eine PPI sein.^{78,83} Portillo et al. konnten zeigen, dass der Antibiotika-bedingte Abfall der Sensitivität geringer ausgeprägt ist als beispielsweise bei der Anzucht von Bakterien aus intraoperativ gewonnenem periprotetischem Gewebe.²¹ So beträgt die Sensitivität der Sonikation nach Antibiotikagabe noch 77% im Vergleich zu 55% bei letztgenannter Methode.

Werden Blutkulturflaschen mit Sonikat beimpft, konnte auch nach bereits erfolgter Antibiotikatherapie in der genannten Studie eine Sensitivität von 100% erreicht werden.²¹

Multiplex PCR

Für eine Multiplex PCR ist Synovialflüssigkeit oder Sonikat notwendig. In der Literatur erreichte die Multiplex PCR eine Sensitivität von 96 bis 100 % und ist sowohl der Sonikation mit Kultur auf Nährboden als auch der Biopsie überlegen.^{21,84} Zudem konnte

nachgewiesen werden, dass die Multiplex PCR bei Vorbehandlung mit einem Antibiotikum im Gegensatz zur alleinigen Sonikation ihre Sensitivität beibehält.^{21,84}

Durch den Nachweis von DNA werden aber auch bereits tote Bakterien erfasst, sodass die Multiplex PCR für eine Therapiekontrolle nur eingeschränkt geeignet ist.

1.5.4 Histologie

Die in der Literatur gebräuchlichste Klassifikation zur Einteilung von periprotetischen Membranen wurde im Jahr 2006 von Krenn und Morawietz etabliert und 2013 aktualisiert. Die histologische Untersuchung von intraoperativ gewonnenem Material wird als positiver Nachweis eines periprotetischen Infekts gewertet, sofern periprotetische Membranen vom infektiösen (Typ II) oder Mischtypen (Typ III) vorliegen.^{85,86}

Bei der histologischen Analyse kann zwischen geringgradig ausgeprägten, chronisch granulierenden Infektionen (Low-grade-Infektion) und floriden Infektionen (High-grade-Infektion) differenziert werden.⁸⁷ Zur Unterscheidung beider Ausprägungen wird die Zahl der neutrophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung (high-power-field, HPF) herangezogen.^{14,85,86} Ab einem Grenzwert von 23 neutrophilen Granulozyten pro 10 HPF wird empfohlen die Diagnose eines Low-grade Infekts zu stellen.^{86,88} Bei einem High-grade-Infekt ist die Anzahl der neutrophilen Granulozyten laut Literatur „deutlich höher“. Bisher ist kein exakter Grenzwert für die Diagnosestellung eines High-grade-Infekts publiziert worden.⁸⁶ Die Sensitivität der Diagnose von PPI durch histologische Untersuchungen wird in der Literatur mit 70 % – 94 % angegeben.^{75,79,81,89} Zudem ist die Möglichkeit gegeben anhand eines intraoperativen Schnellschnitts das operative Procedere anzupassen.

1.5.5 Bildgebung

Mit Hilfe der Computertomographie und konventioneller Röntgenaufnahmen lassen sich Veränderungen an Weichteilen und Knochen detektieren, eine Differenzierung zwischen einer septischen oder aseptischen Ursache ist jedoch nicht möglich und Aufhärungsartefakte verringern die Bildqualität und die Aussagekraft der CT.^{14,70,90,91} In der MRT-Bildgebung und Nuklearmedizin gibt es ein breites Spektrum an Entwicklungen bei der Diagnostik von PPI.¹³ Plodkowski et al. beschreiben in einer Single-Center-Studie

Einleitung

mit 28 Probanden in der MRT eine hyperintense lamellierte Synovitis als sensitives (86-92 %) und spezifisches (85-87 %) Zeichen zur Diagnose von PPI bei MRT-fähigen Knie- und Hüftendoprothesen. Eine Evaluierung in weiteren Studien steht aus und die Autoren verweisen darauf, dass trotzdem eine Diagnosesicherung mittels mikrobiologischen und histopathologischen Verfahren erfolgen muss.^{90,92}

In der Nuklearmedizin wurden zahlreiche Verfahren und Tracer zur PPI-Diagnostik untersucht (Knochenszintigraphie, Leukozytenszintigraphie, Antigranulozytenszintigraphie, kombinierte Leukozyten- und Knochenmarkszintigraphie, Fluordesoxyglucose-PET-CT). Die Identifizierung des besten Verfahrens zur Diagnose von PPI in der Hüft- und Knieendoprothetik steht aber noch aus.^{32,93,94} Nuklearmedizinische Verfahren weisen im Vergleich zu anderen Nachweismöglichkeiten einer PPI höhere Kosten auf und werden bisher nicht zur Diagnosestellung einer PPI empfohlen.^{32,70}

Tabelle 1: Übersicht über Arten der Nachweise einer periprothetischen Infektion mit ihrer jeweiligen Sensitivität und Spezifität.^{21,22,75-77,80,81,87}

*Ausgenommen sind Metall-Metall-Gleitpaarungen aufgrund von Pseudopusbildung.

#In Abhängigkeit des Grenzwertes neutrophiler Granulozyten je High-Power-Field.

Gruppe	Art des Nachweises	Sensitivität	Spezifität
Klinische Zeichen	Fistel zur Prothese	20 – 30 %	~ 100 %
	Intraartikulärer Pus*	20 – 30 %	~ 100 %
Laborparameter	C-reaktives Protein	88 %	74 %
	Blutsenkungsgeschwindigkeit	75 %	70 %
	Interleukin-6	97 %	92 %
	Procalcitonin	85 – 91 %	16 – 32 %
Mikrobiologie	Biopsie (Kultur)	70 – 85 %	92 %
	Punktion (Kultur)	60 – 80 %	97 %
	Leukozytenzahl und Differenzierung in der Synovialflüssigkeit (Knie)	96 %	98 %
	Leukozytenzahl und Differenzierung in der Synovialflüssigkeit (Hüfte)	95 %	98 %
	Punktion im prothesenfreien Intervall	13 %	98 %
	Sonikation	79 – 95 %	99 %
	Sonikation mit Blutkultur	88 – 100 %	100%
	Periprothetisches Gewebe [#]	70 – 94 %	92-100 %
Molekularbiologie	Multiplex-PCR	96 %	100 %

1.6 Therapie

Für eine PPI ist die chirurgische Intervention in Kombination mit einer Antibiotikatherapie das Standardverfahren.^{18,32} Für die Entscheidungsfindung, wie radikal eine chirurgische Therapie bei nachgewiesener PPI durchgeführt werden muss und welche Antibiotika indiziert sind, spielt die Reife des Biofilms eine entscheidende Rolle. Auf Fremdoberflächen, wie beispielsweise einer Endoprothese, können Bakterien einen Biofilm bilden.^{14,95} Dafür ist es Voraussetzung, dass die Konzentration der Bakterien ausreichend hoch ist, sodass Gene für die Biofilmsynthese durch interzelluläre Kommunikation zwischen den Bakterien aktiviert werden können.^{14,96} Es wird angenommen, dass Stoffwechselprozesse und Wachstum supprimiert werden. In dieser Form sind die Bakterien widerstandsfähiger gegenüber antibakterieller Therapie und höhere Wirkstoffkonzentrationen von biofilmaktiven Antibiotika werden notwendig.^{14,97} Die beschriebenen Prozesse sind zeitabhängig. Der Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome nach Implantation ist für die Behandlungsstrategie entscheidend.¹⁴

1.6.1 Erhalt der Prothese

Ausschließlich bei unreifem Biofilm kann prothesenerhaltend operiert werden, da sonst eine Antibiotikatherapie nicht ausreichend wirksam sein kann.⁷⁰ Eine Endoprothese kann daher nur im Rahmen einer Frühinfektion nach Implantation oder bei einem hämatogenen Infekt erhalten werden. Folgende Kriterien müssen erfüllt werden:

1. Die Symptombdauer muss vier Wochen (Frühinfekt) respektive drei Wochen (hämatogene PPI) unterschreiten,
2. die Prothese darf keine Lockerungszeichen aufweisen,
3. es bestehen keine größeren Weichteildefekte wie beispielsweise eine Fistel.^{14,98,99}

Eine operative Revision mit radikalem Débridement und Austausch der auswechselbaren Teile ist dennoch durchzuführen.⁷¹ Ist die Symptombdauer länger als die genannten Zeiträume, ist davon auszugehen, dass der Biofilm schon ausgereift ist. Eine Therapie, auch mit biofilmaktiven Antibiotika, ist in diesem Fall nicht mehr ausreichend.⁷⁰ Zudem dürfen Problemkeime nicht ursächlich für die PPI sein. Als Problemkeime gelten Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Stäbchen, Enterokokken und Candida spp.¹⁴

1.6.2 Einzeitiger Wechsel

Beim einzeitigen Wechsel wird innerhalb einer Operation die infizierte Prothese explantiert und eine neue Endoprothese implantiert. Die Operation ist idealerweise in zwei Abschnitte geteilt, bei der die Instrumente gewechselt werden, der Patient erneut steril abgedeckt wird und die Operateure sich nochmals einwaschen.^{100,101} Regelhaft wird mit Antibiotikum angereicherter Knochenzement genutzt, um die Revisionsprothese im Knochen zu verankern.^{17,102}

Über gute Erfolge mit zementfreier Versorgung mit und ohne Verwendung von allogenen Ersatzknochen wurde ebenfalls berichtet.^{103,104} Der einzeitige Wechsel bietet im Vergleich zur zweizeitigen Revision von Endoprothesen folgende Vorteile für den Patienten:

1. Ein einmaliger Revisionseingriff geht mit nur einer Narkose, geringen allgemeinen Operationsrisiken und einer Reduzierung der Morbidität einher.¹³
2. Perioperativ kommt es zu geringeren Einschränkungen der Mobilität und die Ausübung des Berufs ist kürzer beeinträchtigt.
3. Das Risiko von Veränderungen der anatomischen Voraussetzungen wie Kontrakturen des Weichteilapparates, Beinverkürzungen etc. wird reduziert.¹⁷

Die Anwendbarkeit ist auf Infektionen beschränkt, die durch eine biofilmaktive Therapie behandelt werden können. Weiterhin können nur Patienten mit einem einzeitigen Wechsel behandelt werden, deren Weichteile dahingehend ausreichend intakt sind, als dass sie keine Fisteln oder Abszesse aufweisen.^{14,71} Zudem schränken einige Autoren die Anwendung auf Patienten ein, die nicht immunsupprimiert sind.¹⁰⁰ Das Vorliegen einer Sepsis stellt eine weitere Kontraindikation dar.³²

Ein Review thematisiert, dass in der Literatur selten der einzeitige gegenüber dem zweizeitigen Wechsel favorisiert wird und dass die Reinfektrate bei einzeitigem Vorgehen höher sein könnte.¹³ Ein anderes Review beschreibt die Rate der Reinfektionen beim einzeitigen Wechsel mit 8,2 % und beim zweizeitigen Wechseln von 7,9 %, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieverfahren festzustellen war.¹⁰⁵

Einige Autoren errechneten beim einzeitigen Wechsel eine Kostenersparnis gegenüber dem zweizeitigen Wechsel um das 1,7-fache.^{13,106} Andere Autoren unterstützen dies nicht, da sie nicht alle Faktoren als erfasst ansehen, um die Kosten von einzeitigem und zweizeitigem Wechsel vergleichen zu können.³²

1.6.3 Zweizeitiger Wechsel

Der zweizeitige Wechsel ist nach wie vor die operative Standardtherapie für alle PPI.^{13,14,32} Es werden Erfolgsraten von 65 - 100 % beschrieben.¹³ Beim zweizeitigen Wechsel wird sämtliches Fremdmaterial wie Prothese, Knochenzement und Cerclagen entfernt. Beim Débridement werden Neosynovialis sowie infiziertes Weichteil- und Knochengewebe resiziert.⁷⁰

Vorteil des zweizeitigen Wechsels ist, dass das Débridement sowohl bei Ex- als auch Implantation durchgeführt wird.¹⁷ Variationen im therapeutischen Vorgehen ergeben sich insbesondere aus der Länge des prothesenfreien Intervalls, der Verwendung von Knochenzement, der Implantation von Spacern und der Gestaltung der Antibiotikatherapie.^{13,14,32}

1.6.4 Das prothesenfreie Intervall

Eine optimale Länge des prothesenfreien Intervalls wurde bisher nicht identifiziert.³² Die Länge des prothesenfreien Intervalls variiert beim zweizeitigen Wechsel von mindestens zwei Wochen bis zu mehreren Monaten.^{14,32} Das internationale Standardintervall ist sechs bis acht Wochen. Eine für die Prothesenimplantation insuffiziente Weichteilsituation und/oder das Fehlen von biofilmaktiven Antibiotika machen eine Verlängerung des Intervalls im Fall einer PPI mit Problemkeimen nötig.^{14,70}

Eine Synovialaspiration vor der Reimplantation verlängert das prothesenfreie Intervall auf mindestens sechs Wochen.¹⁸ Es liegt keine Evidenz vor, die einen Vorteil dieses Vorhergehens zeigt.^{13,82,107,108}

Die Länge des Intervalls sollte bereits nach der Explantation feststehen. Eine vollständige Wundheilung mit Rückgang des Ödems und fallende Entzündungsparameter wie CRP, BSG oder Leukozytenzahl werden zur Entscheidungsfindung herangezogen.¹⁰⁹ Grenzwerte, die den Zeitpunkt der Reimplantation anzeigen könnten, existieren nicht.¹¹⁰ Für eine Verkürzung der Intervalle auf bis zu zwei Wochen, wie von Zimmerli et. al. beschrieben, müssen suffiziente Weichteile und dürfen keine Immunsuppression oder Problemkeime vorliegen.¹⁴

Das kurze Intervall findet in einigen Kliniken bereits Anwendung.¹¹¹⁻¹¹⁴ De Man et al. beschrieben 50 zweizeitig gewechselte Hüft-TEP mit einer Intervalllänge von drei bis fünf oder sechs bis acht Wochen bei Problemkeimen. Die genaue Zusammensetzung der

Gruppe in Hinsicht auf die Intervalllänge wurde nicht veröffentlicht.¹¹² Eine Erfolgsquote von 98 % konnte erreicht werden. Erhart et al. konnten gemessen am Harris Hip Score ein signifikant besseres Outcome bei Patienten mit kürzeren Intervallen nachweisen.¹¹⁴ Intervalle von mehr als sechs Monaten scheinen dagegen mit einem schlechteren Outcome und einer erhöhten Mortalität assoziiert zu sein.¹¹⁵

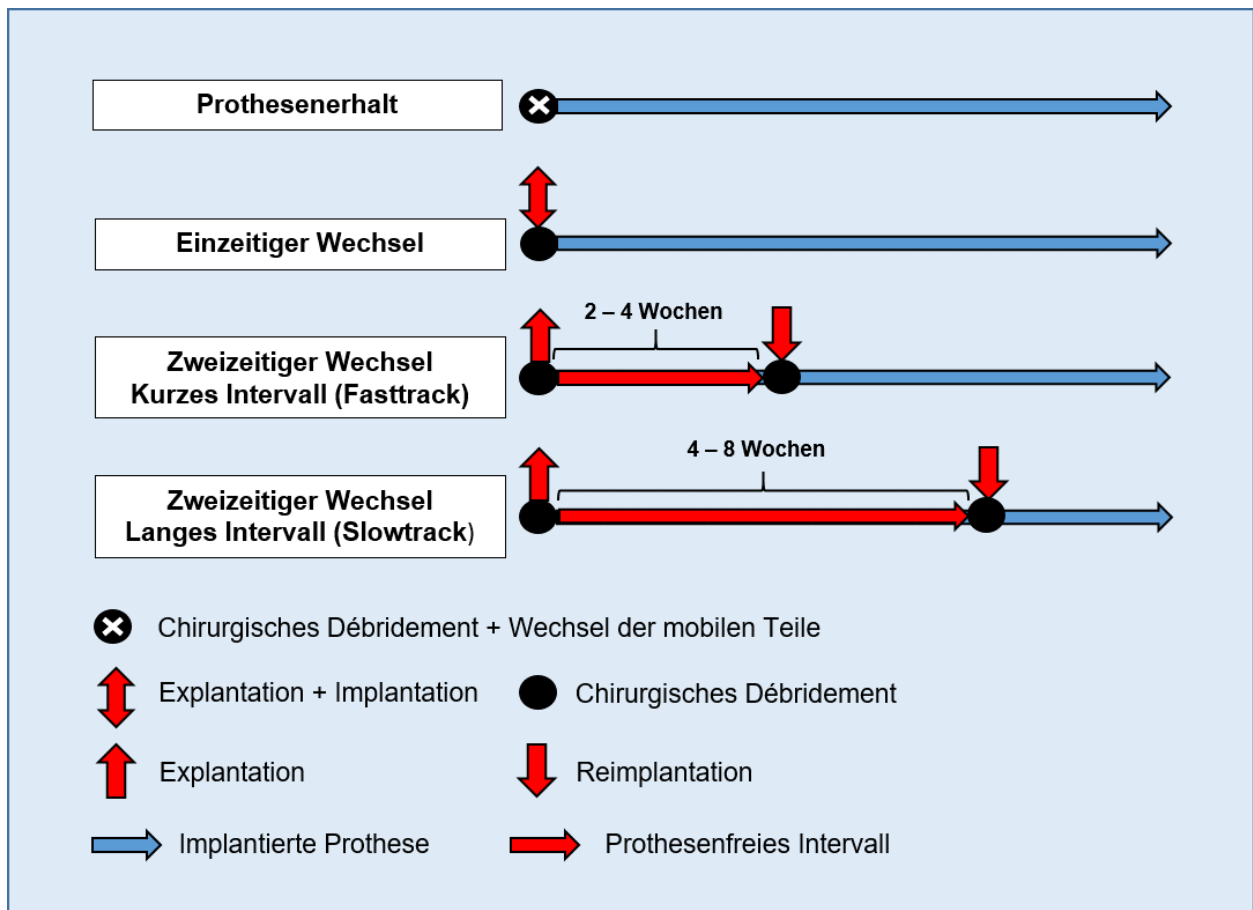


Abbildung 1: Behandlungsschemata von periprothetischen Infektionen im zeitlichen Verlauf im Vergleich nach Lieb et. al.¹¹⁶

Senkrechte rote Pfeile und schwarze Kreise geben chirurgische Maßnahmen an, die der Legende zu entnehmen sind. Waagerechte Pfeile in blauer oder roter Farbe zeigen an, ob im angegebenen Zeitraum eine Prothese implantiert ist. Die Klammern über der roten, waagerechten Zeitachse geben die übliche Länge des Intervalls an. Die Intervalllänge von zweizeitigen Wechseln kann die angegebenen 8 Wochen bei langen Intervallen in Einzelfällen deutlich übersteigen.

1.6.5 Verwendung von Knochenzement

Die Entscheidung zur Implantation von Knochenzement aus Polymethylmethacrylat (PMMA) orientiert sich unter anderen Kriterien an der Stabilität des kortikalen Knochens.¹⁸ Wird Knochenzement verwendet, sollte dieser mit Antibiotika versetzt werden. Andernfalls wird unmittelbar ab dem Zeitpunkt der Spacerimplantation eine Fremdoberfläche geschaffen, die das Bakterienwachstum begünstigen kann.^{11,32}

In Spacern eingebrachtes Antibiotikum kann hingegen lokal zwei bis zu vier Wochen therapeutische Konzentration gewährleisten und eine bakterielle Besiedlung des Spacers verhindern.¹¹⁷ Der Nutzen von Antibiotika im Zement wurde nicht durch randomisierte kontrollierte Studien bewiesen.^{14,17,32} Aus dem Endoprothesenregister Norwegens liegen Daten vor, die ein erhöhtes Risiko einer PPI bei Verwendung von Knochenzement ohne Antibiotikabeimengung gegenüber mit Antibiotika versetztem Zement zeigen.¹¹

Für die Mischung mit Zement sind nur bestimmte, hitzestabile Antibiotika geeignet.^{17,32} Gängige Antibiotika, die Zementmischungen beigelegt werden, sind unter anderen Glykopeptide und Aminoglykoside.¹⁸ Bis zu maximal zehn Prozent der Mischung dürfen Antibiotika ausmachen, ohne dass die Stabilität des Zements leidet.^{17,102}

1.6.6 Implantation von Platzhaltern (Spacern)

Bei der Implantation von Spacern kommen individuell modellierte oder vorgefertigte Spacer zum Einsatz.¹⁷ Die Bauart des Spacers ist für den Erfolg der Infektsanierung irrelevant.³² Die Spacer bestehen aus mit Antibiotika versetztem Knochenzement und sollten zentral mit Metalleinlagen wie beispielsweise Steinmann-Pins oder Fixateurstäben armiert sein. Die mechanischen Eigenschaften des Zements sind aufgrund der begrenzten Implantationsdauer von nachrangiger Bedeutung. In den Spacern kann daher theoretisch sogar ein höherer Anteil an Antibiotika eingebracht werden als das bei einer zementierten Prothese möglich wäre.¹⁷ Lokal können dadurch hohe Antibiotikakonzentrationen erreicht werden. Die abgegebene Menge an Antibiotika ist in den ersten drei Tagen am höchsten und nimmt sukzessiv ab.^{117,118}

Spacer in der Knieendoprothetik

Die Verwendung von Spacern ist bei der Knieendoprothetik das Standardprocedere.¹⁷ Es werden artikulierende von statischen Spacern unterschieden. Die Implantation artikulierender Spacer ermöglicht ein höheres Maß an Beweglichkeit und damit eine vereinfachte Mobilisierung im prothesenfreien Intervall.³²

Reviews aus den Jahren 2013 und 2014 von Voleti et al. und von Pivec et al. konnten vergleichbare Werte für das Outcome beider Spacervarianten gemessen am Knee Society Score ermitteln. Die Länge des Follow-Up der eingeschlossenen Studien betrug 24 bis 101 Monate. Die Versorgung mit artikulierenden Spacern im prothesenfreien Intervall resultierte in beiden Reviews in einem um bis zu 10° erhöhten Bewegungsausmaß.^{32,119,120}

Spacer in der Hüftendoprothetik

Die Frage der Spacerimplantation wird in der Hüftendoprothetik uneinheitlich beantwortet. Der Operateur muss Vor- und Nachteile der Implantation eines Spacers sorgfältig gegeneinander abwägen. Alternativ zu einer Spacerimplantation ist die Versorgung im prothesenfreien Intervall ohne Platzhalter mit Schaffung einer sogenannten „Girdlestonesituation“.

Vorteile einer Spacerimplantation im Hüftgelenk sind:

1. Verringerung von Kontrakturen der Muskulatur,
2. bessere Funktionalität im prothesenfreiem Intervall,
3. vereinfachte Reimplantation,
4. Reduzierung des Totraumes nach Prothesenexplantation,
5. lokale Antibiotikafreisetzung.^{17,70,121}

Nachteile des Einsatzes von Spacern sind:

1. Zementabrieb und ggf. Bruch des Spacers mit u.U. Osteotomie des Femurs zur Bergung der Fragmente,
2. ggf. Spacerluxation u.U. mit ossären Schäden am Acetabulum,
3. ggf. Spacer - induzierte Frakturen,
4. ausbleibende Belastbarkeit des operierten Beins trotz Spacer,
5. korrelierend mit der Implantationsdauer progrediente bakterielle Besiedlung des Spacers.^{17,70,122}

Der letzte Punkt kommt insbesondere bei Problemkeimen zum Tragen, da häufig gerade diese Keime gegen die biofilmaktiven Antibiotika resistent sind. Einige Autoren raten daher von der Verwendung von Spacern ab, da sie eine Eradikation erschweren können. Andere sehen diesbezüglich keine Kontraindikation vorliegen.^{14,18,32,70}

1.6.7 Arthrodese, Girdlestonesituation und Amputation

Ist eine Wiederherstellung der Gelenkfunktion von Patienten nicht möglich, muss eine Arthrodese beim Knie und die Anlage einer dauerhaften Girdlestonesituation beim Hüftgelenk in Erwägung gezogen werden. Die Indikationsstellung kann beispielsweise bei einer chronischen Osteomyelitis oder einer Weichteildestruktion, die eine neue Endoprothesenimplantation unmöglich macht, notwendig werden. In Ausnahmefällen, wie etwa bei einem septischen Krankheitsverlauf mit Organkomplikationen, bleibt als Ultima Ratio nur die Amputation der betroffenen Extremität.^{14,17}

1.6.8 Antibiotikatherapie

Die geeignete Antibiotikatherapie ist substantiell für den Behandlungserfolg einer Therapie der PPI. Eine Antibiotikatherapie mit kurativem Ansatz sollte immer biofilmaktive Substanzen mit hoher Bioverfügbarkeit enthalten und resistenzgerecht sowie bakterizid sein.¹⁴

Biofilmaktive Substanzen sind beispielsweise Rifampicin gegen grampositive und Ciprofloxacin gegen gramnegative Bakterien.¹⁴ Rifampicin sollte in diesem Zusammenhang nie als Monotherapie verabreicht werden, da die Gefahr der Entwicklung einer Resistenz sehr hoch ist.¹²³ Des Weiteren sollten Rifampicin und Chinolone nicht im prothesenfreien Intervall appliziert werden, da dadurch die Gefahr einer Resistenzbildung steigt.^{71,124} Trockene Wundverhältnisse sollten sichergestellt werden, damit resistente Staphylokokken der Hautoberfläche nicht in die Wunde eindringen können.¹²⁵

Die Dauer der initialen intravenösen Applikation sollte mindestens zwei, je nach Autor, bis zu sechs Wochen umfassen.^{14,18} Eine frühe Umstellung der intravenösen Antibiotikatherapie auf eine orale Einnahme ermöglicht einen kürzeren Krankenhausaufenthalt, vereinfacht die Applikation und spart Kosten.¹²⁶ In Abhängigkeit der Prothesenart wird bei PPI bei Hüft- und Knieendoprothesen von einigen Autoren eine

drei- respektive sechsmonatige Fortführung der Antibiotikatherapie in oralisierter Form empfohlen.³² Andere Studien konnten dagegen zeigen, dass eine Verkürzung der Therapiedauer auf vier bis sechs Wochen keine erhöhten Infektionsraten zu Folge hat.^{18,32,127} Eine allgemeingültige Applikationsdauer konnte in Studien bisher nicht identifiziert werden.¹⁷

Von einer kurativen Therapie ist eine reine Suppressionstherapie abzugrenzen. Diese kann zur Anwendung kommen, wenn das Operationsrisiko zu hoch ist und es sich bei dem Erreger der PPI um einen niedrigvirulenten Keim mit geringem Risiko der septischen Exazerbation handelt.⁷⁰ Unter welcher Vorbehandlung und bei welchen Patienten im Detail eine Suppressionstherapie indiziert, ist nicht abschließend geklärt.^{18,32}

Antibiotikafreies Intervall

Ziel der Etablierung eines antibiotikafreien Intervalls in der prothesenfreien Zeit ist die Sensitivität der Synovialaspiration vor Reimplantation zu erhöhen um die Ausheilung zu verifizieren. Die Dauer der Unterbrechung der Antibiotikatherapie umfasst zwei bis acht Wochen.¹⁸ Dieses Vorgehen wird weltweit häufig praktiziert.^{17,52}

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Punktion vor Reimplantation eine sehr geringe Sensitivität (13 %) hat.⁸² Zudem birgt jede Gelenkpunktion das Risiko einer Kontamination des Gelenks mit neuen Erregern, insbesondere da Punktionen im klinischen Alltag oft nicht im OP und nur mit einer sterilen Teilabdeckung des Patienten sowie sterilen Handschuhen ohne Anlegen eines zusätzlichen Kittels durchgeführt werden.

Ob die Eradikation des für die PPI ursächlichen Erregers nach erfolgter Antibiotikatherapie erfolgreich war, kann anhand von laborchemischen Parametern auch nach einem antibiotikafreien Intervall von zwei Wochen nicht sicher gesagt werden. Eine Studie untersuchte in diesem Zusammenhang die Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit, den CRP-Wert und die BSG.¹²⁸ In anderen Studien konnte ebenfalls keine Evidenz für den Nutzen des antibiotikafreien Intervalls in Kombination mit mikrobiologischer Diagnostik gefunden werden.¹⁰⁷

Die Synovialaspiration nach antibiotikafreiem Intervall wird von einigen Autoren nicht mehr standardmäßig empfohlen bzw. von der Durchführung wird abgeraten.^{32,71}

2 Fragestellung

Nach erfolgreichem Nachweis einer PPI gibt es in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Erregern und der Reife des Biofilms unterschiedliche Therapiekonzepte. Bei reifem, stabilem Biofilm, hinreichend intakten Weichteilen und einem Erregerspektrum ohne Problemkeime findet der zweizeitige Wechsel mit mindestens sechs Wochen langem Intervall die häufigste Anwendung.^{18,32} Die Kombination aus operativer Therapie und standardisierter antimikrobieller Therapie kann als Goldstandard definiert werden.^{14,70} Die optimale Länge des prothesenfreien Intervalls ist bis dato nicht geklärt.³²

Generell ergeben sich aus dem Fehlen eines funktionierenden Gelenks für die Patienten zahlreiche sozioökonomische Einschränkungen, welche von limitierter Mobilität bis hin zum vollständigen Verlust der Fähigkeit zur Selbstversorgung reichen. Für berufstätige Patienten kann die Ausübung der beruflichen Tätigkeit für die Zeit des prothesenfreien Intervalls unmöglich sein. Bei älteren Patienten kann die erhöhte Pflegebedürftigkeit eine zeitweise Unterbringung in geriatrischen Einrichtungen zur Folge haben. Eine Erhöhung der Kosten für das Gesundheits- und Sozialsystem ist die Konsequenz. Die Länge des prothesenfreien Intervalls korreliert hierbei mit den Einschränkungen für die Patienten und der Gefahr funktioneller Nachteile.¹¹⁴

Zusammenfassend könnte eine kürzere Intervalllänge mit einer Reduktion von perioperativen funktionellen Einschränkungen für die Patienten und einer Entlastung der Sozialsysteme verbunden sein. Bis dato sind nur wenige Veröffentlichungen mit geringen Fallzahlen über die optimale Intervalllänge im Allgemeinen und die Anwendung von kurzen Intervallen im Speziellen publiziert worden.^{14,32,112,114} Ein direkter Vergleich langer Standardintervalle und kurzer Intervalle steht bisher aus.

Arbeitshypothese und Zielsetzung

Die Hypothese dieser Arbeit lautet:

„Eine Verkürzung des prothesenfreien Intervalls auf unter vier Wochen führt zu einem mindestens ebenbürtigen Outcome und gleichen Reinfektionsraten wie die Standardtherapie.“

Das Ziel der Arbeit war der direkte Vergleich des Behandlungserfolges von Patienten, welche bei einer PPI der Hüfte oder des Knies einen zweizeitigen Wechsel des Gelenkes entweder mit langem Standardintervall oder mit kurzem Intervall erhielten.

Endpunkte

Primärer Endpunkt:

1. Rate an erneut auftretenden PPI

Sekundäre Endpunkte:

1. funktionelles Outcome
2. Schmerzen
3. Hospitalisierungszeit

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Studie von Patienten mit periprothetischem Infekt des Hüft- oder Kniegelenks, die zwischen November 2012 und November 2013 im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) der Charité am Campus Mitte oder Campus Virchow Klinikum zu einem zweizeitigen Wechsel geplant waren.

Die Zuteilung zur operativen Versorgung mit kurzem respektive langem Intervall erfolgte blockweise. Patienten, die von Juli bis November 2013 explantiert wurden und der Teilnahme an der Studie zustimmten, wurden mit kurzem Intervall versorgt. Patienten, die nicht in diesen Zeitraum fielen, erhielten eine Versorgung mit dem Standardintervall. Die Diagnose eines periprothetischen Infekts wurde gestellt, sofern mindestens eine der definierten Kriterien vorlagen^{68,70,83,85,86} :

1. Nachweis von intraartikulärem Pus (Ausnahme Pseudopus bei Metall- Metall-Gleitpaarungen),
2. Fistel mit Kommunikation ins Gelenk,
3. Nachweis von periprothetischen Membranen vom histologischen Typ II und III nach Krenn et al. und Morawietz et al.,
4. Positive mikrobiologische Testungen in mindestens zwei intraoperativen Gewebeproben bei niedrig virulenten respektive in einer Probe bei hochvirulenten Erregern, positive Kultur der Synovialflüssigkeit oder des Sonikats .

3.1.1 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien einer Teilnahme an der klinischen Studie waren der Nachweis eines „difficult-to-treat“-Erregers wie Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Stäbchen, Enterokokken und Candida spp. und/oder eine insuffiziente Weichteilsituation, da in diesen Fällen die Anwendung eines langen Intervalls notwendig gewesen wäre.¹⁴ Patienten mit Frühinfekt innerhalb von 4 Wochen nach Implantation wurden ebenfalls ausgeschlossen, da die Prothese erhalten werden kann.^{14,98,99}

3.1.2 Gesetzliche Grundlagen und Regularien

Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach umfassender ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Zustimmung der Patienten. Das Studienprotokoll wurde durch das Votum der Ethikkommission (EA1/028) genehmigt.

3.2 Therapieschema

3.2.1 Operative Therapie

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine standardisierte operative Therapie durch Operateure mit langjähriger Erfahrung in der Therapie von PPI. Die Operationen wurden im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) der Charité am Campus Mitte oder Campus Virchow Klinikum durchgeführt.

Neben der Endoprothese wurde jegliches Fremdmaterial wie Cerclagen oder Knochenzement entfernt. Ein schichtenübergreifendes Débridement und eine totale Synovektomie wurden durchgeführt. Der Situs wurde ausgiebig mit NaCl gespült. Das Débridement wurde bei Reimplantation wiederholt.

Gemäß hausinternem Standard wurde beim zweizeitigen Wechsel von Hüfttotalendoprothesen eine Girdlestonesituation geschaffen und kein Spacer implantiert. Bei der Explantation von Knieendoprothesen wurden statische, antibiotikahaltige PMMA-Spacer eingebracht. Die Augmentation wurde bei Knochendefekten mit Fixateurstahlrohren, bei weitgehend intaktem Knochen mit ausreichend belastbarer Spongiosa und stabiler Kortikalis mit Steinmannpins erreicht. Die Implantatauswahl bei Reimplantation folgte den anatomischen Voraussetzungen der Patienten.

Bei den Fasttrack-Patienten erfolgte die Implantation der Prothese binnen vier Wochen. Slowtrack-Patienten hatten ein prothesenfreies Intervall, welches vier Wochen überstieg. Der Zeitpunkt der Reimplantation wurde anhand klinischer und paraklinischer Kriterien festgelegt:

1. reizfreie Wundverhältnisse,
2. rückläufige CRP-Werte,
3. unauffälliger Lokalbefund des Situs bei Reimplantation.

Wurden genannte Kriterien nicht erfüllt, so wurde der Implantationszeitpunkt verschoben.

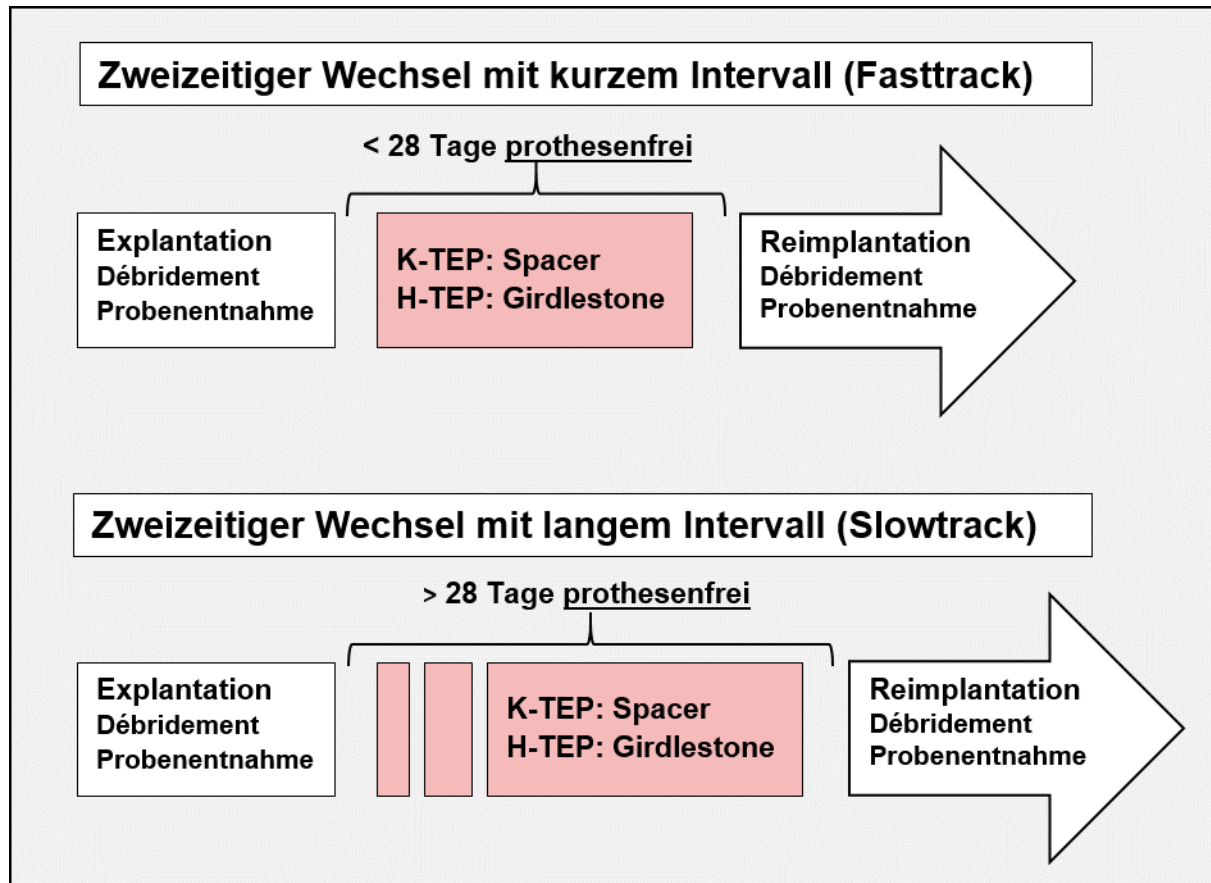


Abbildung 2: Darstellung des operativen Vorgehens in beiden Gruppen im Vergleich.

Die weißen Kästen/Pfeile führen die Maßnahmen bei Explantation/Implantation auf. Der rot eingefärbte Kasten stellt die prothesenfreie Zeit dar und gibt die Art der Versorgung bei Knie- und Hüftendoprothesen währenddessen an.

Probengewinnung

Intraoperativ wurden mindestens fünf Biopsien der Neosynovialis und aus dem Knochen-Prothesen-Interface entnommen. Bei Vorliegen von intraartikulären Flüssigkeitsansammlungen wurden diese aspiriert und mikrobiologisch untersucht. Die explantierten

Endoprothesen wurden soniziert. Alle Proben wurden für mindestens 14 Tage bebrütet. Vor der Reimplantation der definitiven Prothese erfolgte keine Unterbrechung der Antibiotikatherapie oder Synovialaspiration. Bei der Reimplantation wurden nach dem gleichen Schema erneut Proben entnommen und untersucht.

3.2.2 Antibiotikatherapie

Die Antibiotikatherapie folgte unabhängig von der Zuordnung zur Fasttrack- oder Slowtrack-Gruppe gleichen Standards. Ab Explantation erfolgte initial eine zweiwöchige intravenöse Antibiotikagabe. Bei bekanntem Erreger wurde die Wahl des Antibiotikums gemäß Resistenzlage getroffen, andernfalls wurde kalkuliert therapiert. Zur Vermeidung der Ausbildung von Resistenzen wurden keine biofilmaktiven Antibiotika während des prothesenfreien Intervalls appliziert. Der Reimplantation schloss sich eine einwöchige intravenöse Antibiotikatherapie mit konsekutiver Umstellung auf orale Antibiotika mit hoher Bioverfügbarkeit an. Biofilmaktive Antibiotika kamen ab Wundtrockenheit zum Einsatz. Die Dauer der Therapie umfasste mindestens 12 Wochen ab Explantation der Endoprothese.

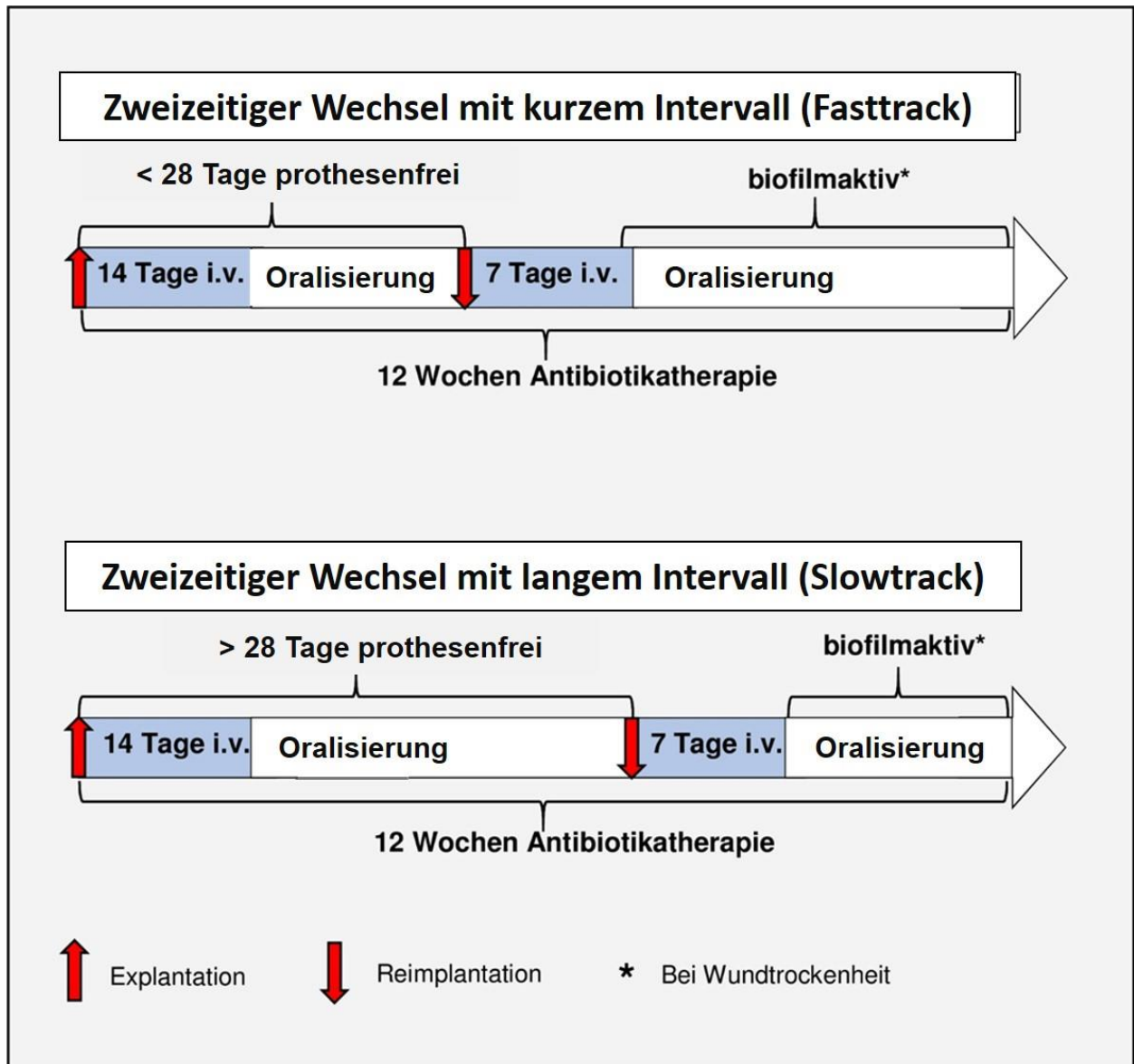


Abbildung 3: Darstellung des Antibiotikaskemas zur Behandlung von periprothetischen Infektionen im zeitlichen Verlauf in beiden Gruppen.

Die Unterteilungen der waagerechten Pfeile geben entweder eine intravenöse (i.v.) oder eine orale Applikation an. Die Klammern unter den waagerechten Pfeilen geben die Gesamtdauer der Antibiotikagabe in beiden Gruppen von je 12 Wochen an. Die Beschriftung der Klammern über den waagerechten Pfeilen präzisiert den jeweiligen Zeitraum. „biofilmaktiv“ weist auf die Applikation von biofilmaktiven Antibiotika bei Wundtrockenheit hin. „Prothesenfrei“ zeigt das Vorliegen eines Situs ohne Gelenk an.

3.2.3 Postoperative Versorgung

Die Gruppe der Fasttrack-Patienten war den gesamten Zeitraum von Explantation des Gelenks bis zur Reimplantation stationär. Patienten der Slowtrack Gruppe wurden in die Häuslichkeit entlassen, sofern eine Versorgung dort gewährleistet war. Andernfalls erfolgte die Unterbringung in einer geriatrischen Einrichtung bis zum Zeitpunkt der Reimplantation.

Nach Explantation erfolgte eine frühestmögliche Mobilisation durch die Physiotherapie an Unterarmgehstützen oder am Gehwagen unter suffizienter, systemischer Analgetikatherapie. Nach erfolgreicher Reimplantation wurde die Mobilisation in Abhängigkeit der Belastbarkeit der Prothese, ebenfalls unter hinreichender analgetischer Abschirmung, umgehend in Voll- oder initialer Teilbelastung begonnen. Patienten mit Knieendoprothesen wurden bis zur Entlassung zusätzlich passiv in der CPM (Continuous Passive Motion)- Schiene mobilisiert.

An die Entlassung schloss sich entweder eine Anschlussheilbehandlung in einer spezialisierten Rehaklinik oder eine ambulante Rehabilitation mit intensiver Physiotherapie an.

3.3 Datenerhebung und Follow-up

Eine prospektive Datenerhebung mittels pseudonymisierter Fragebögen und in Papier- und elektronischen Krankenakten vorhandener Daten wurde durchgeführt. Im Zeitraum von Januar 2013 bis November 2016 wurden Daten zum postoperativen Verlauf nach erfolgter zweizeitiger Wechseloperation mit kurzem oder langem Intervall erhoben. Eine abschließende, klinische Untersuchung der Patienten wurde bei Entlassung durchgeführt und konsekutiv wurden die Patienten zu klinischen Nachuntersuchungen 6, 18 und 36 Monate nach der Operation einbestellt. Das Outcome wurde durch standardisierte Fragebögen gemessen, welche den Patienten per Post inklusive frankiertem Rückumschlag zugesandt, telefonisch oder im Rahmen der Nachuntersuchungstermine erfasst wurden. In den Fragebögen wurde der Schmerz anhand der Visuellen Analog Skala sowie die Funktion mittels Knee Society Score respektive Hip Society Score erfasst. Neben patientengebundenen Daten wurde der Datenbestand durch die Erfassung von Parametern der individuellen Krankheitsgeschichte, der aktuellen

stationären Aufenthalte und Operationen und Scores zur Einschätzung der Morbidität ergänzt. In diesem Rahmen wurde die Anzahl der Vor- und Wechseloperationen, die Länge des prothesenfreien Intervalls und der Hospitalisierung, die Zeit auf der Intensivstation, der Pflegebedarf sowie der Body-Mass-Index und der American Society of Anesthesiologists Score erfasst.

3.3.1 Scores

Die Visuelle Analog Skala in Ruhe und in Bewegung, bei Patienten mit Knieendoprothesen der Knee Society Score und bei Patienten mit Hüftendoprothesen der Harris Hip Score wurden anhand von standardisierten Papierfragebögen erhoben. Der individuelle Body-Mass-Index und der American Society of Anesthesiologists Score wurden aus in den Datenbanken hinterlegten Anästhesieprotokollen der Charité Universitätsmedizin Berlin entnommen.

Visuelle Analog Skala (VAS)

Die VAS wird zur Messung von akutem und chronischem Schmerz eingesetzt.¹²⁹ Die Intensität des Schmerzes wird dabei durch eine numerische Skala von 0 bis 10 abgebildet. Der Wert 0 stellt dabei kein Schmerzerlebnis dar, wohingegen 10 für den stärksten vorstellbaren Schmerz steht. Reliabilität und gute Reproduzierbarkeit der VAS konnten hinreichend belegt werden.^{129,130}

Harris Hip Score (HHS)

Der HHS wurde 1969 von Harris etabliert und findet weltweit am häufigsten Anwendung, um sowohl Erkrankungen der Hüfte als auch Therapiekonzepte zu evaluieren.^{131,132}

Der Score umfasst Fragen zu den Bereichen Schmerzen und Funktion, die unterteilt werden in Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens und Gehfähigkeit, Bewegungsausmaß und Deformitäten.

Die Antwortmöglichkeiten entsprechen unterschiedlichen Punktwerten, sodass eine Maximalpunktzahl von 100 erreicht werden kann. In den Kategorien Schmerz und Funktion liegt die maximale Punktzahl bei 44 respektive 47 Punkten, Bewegungsausmaß und Deformitäten werden mit maximal 5 respektive 4 Punkten berücksichtigt. Eine Gesamtpunktzahl von 90 bis 100 zeichnet eine exzellente, 80 bis 90 Punkte eine gute

und 70 bis 80 eine zufriedenstellende Hüftfunktion aus. Eine schlechte Funktion des Hüftgelenks wird durch einen Score von unter 70 Punkten klassifiziert.^{131,132}

Knee Society Score (KSS)

Der KSS wurde 1989 von Insall et al. etabliert.¹³³ Die Patienten werden zu der Funktion ihres Kniegelenks innerhalb der letzten vier Wochen befragt. Der Score wird in einen objektiven Teil 1 und in einen funktionellen Teil 2 aufgeteilt.

Teil 1 umfasst die Kategorien Schmerz, Stabilität und Bewegungsumfang. Teil 2 bildet die funktionellen Parameter Laufen und Treppensteigen ab. Die jeweiligen Kategorien werden in verschiedene Stufen unterteilt, die unterschiedlichen Punktwerten entsprechen. In beiden Teilen werden je 100 Punkte für das bestmögliche Ergebnis vergeben. Bei Teil 1 entfallen maximal 50 Punkte auf die Kategorie Schmerz und jeweils maximal 25 Punkte auf Stabilität und Bewegungsumfang. Bei Teil 2 entfallen jeweils 50 Punkte auf das Laufen und das Treppensteigen. Streckhemmungen, Flexionskontrakturen und der Einsatz von Hilfsmittel fließen durch negative Punktwerte in den KSS ein.¹³³

Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI ist ein Maß zur Klassifizierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Körpergröße. Die Berechnung erfolgt durch die Division des Körpergewichts in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Zentimeter. Als Idealgewicht wird ein BMI von 18,5 bis 24,9 definiert. Untergewicht liegt bei einem BMI von unter 18,5 vor. Übergewicht wird in Präadipositas (25 - 29,9) und Adipositas je nach Schwere in ersten (30 – 34,9), zweiten (35 – 39,9) und dritten Grades (≥ 40) eingeteilt.¹³⁴

American Society of Anesthesiologists - Klassifikation (ASA)

Die American Society of Anesthesiologists - Klassifikation ist ein Maß zur Beurteilung der Vorerkrankungen von Patienten. Der Gesundheitszustand wird in 6 Klassen eingeteilt und in der neuesten Version der ASA von 2014 mit entsprechenden beispielhaften Erkrankungen beschrieben.¹³⁵

Tabelle 2: Übersicht über beispielhafte Erkrankungen zur American Society of Anesthesiologists-Klassifikation in Anlehnung an die Klassifikation von 2014.¹³⁵

ASA Klassifikation	Definition	Beispiele
ASA I	Gesunder Patient	
ASA II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung	Gut eingestellter Diabetes mellitus/ Bluthochdruck, Übergewicht (30<BMI<40), Nikotinabusus, leichte Lungenerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung	Schlecht eingestellter Diabetes mellitus/Bluthochdruck, Adipositas per magna (BMI <40), aktive Hepatitis, moderate Reduzierung der Ejektionsfraktion etc.
ASA IV	Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung	Eine oder mehrere Erkrankungen: Kardiale Ischämie oder ausgeprägte kardiale Dysfunktion, stark reduzierte Ejektionsfraktion, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung etc.
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation innerhalb von 24 Stunden versterben wird	Massives Polytrauma, rupturiertes Aortenaneurysma, Multiorganversagen, Intrakranielle Blutungen mit Mittellinienverlagerung etc.
ASA VI	Hirntoter Patient	

3.3.2 Klinische Untersuchungen

Die klinischen Untersuchungen wurden standardisiert an den Standorten Charité Campus Mitte und Campus Virchow durchgeführt. Der Lokalbefund mit besonderem Fokus auf Zeichen eines Reinfekts (Schwellung, Rötung, Überwärmung, Sekretion oder Wunddehiszenz) wurde erfasst, das Gelenk palpiert und Durchblutung, Motorik und Sensorik klinisch geprüft. Die Bewegungsausmaße (Range of Motion = ROM) der

betroffenen und der gesunden Seite der Gelenke wurden im Rahmen der Wiedereinbestellung in den Sprechstunden nach Neutral-Null-Methode beschrieben. Schmerzen in Ruhe und durch Druck oder Bewegung provozierbare Schmerzen wurden dokumentiert. Zur Verlaufskontrolle wurden Blutentnahmen und radiologische Aufnahmen der operierten Gelenke angefertigt.

Neutral-Null-Methode (NNM)

Die NNM ist eine etablierte klinische Untersuchung zur Messung des Bewegungsausmaßes in Abhängigkeit der Freiheitsgrade eines Gelenkes.

Der Bewegungsumfang wird mit drei durch Schrägstriche getrennte Gradzahlen angegeben (X/Y/Z). Eine Messung erfolgt aus der Neutralstellung, sofern dies möglich ist. In dieser Position steht der Patient aufrecht mit geschlossenen Füßen, anliegenden Armen und nach vorne zeigenden Daumen.¹³⁶

Ob zunächst die Bewegung vom Körper weg, beispielsweise die Extension oder Abduktion, oder Bewegung hin zu Körper gemessen werden, wie Flexion oder Adduktion, ist nicht standardisiert. Welche Bewegung an erster Stelle notiert wurde, muss demnach vermerkt werden.¹³⁶ Wird die Bewegung vom Körper weg als erstes gemessen, wird sie an erster Stelle (X) notiert. Liegt eine Messung aus Neutralstellung und demnach kein Kontraktur, Streckhemmung oder ähnliches vor, so wird in mittlerer Position (Y) eine Null notiert. Die Bewegung zum Körper hin wird an dritter Stelle (Z) dokumentiert.

Liegt beispielsweise eine Streckhemmung von 5° bei einer maximal möglichen Flexion von 110° vor, so wird dies als F/E 110/5/0° vermerkt.

3.4 Statistische Datenauswertung

Die prospektiv aus den Papierfragebögen erhobenen und aus den Datenbanken der Charité gesammelten Daten wurden pseudonymisiert und in Zusammenarbeit mit einer Statistikerin ausgewertet. Die Patientendaten wurden in einer Excel®-Tabelle erfasst und fortlaufend aktualisiert. Zur statistischen Datenauswertung wurde das Programm „SPSS 23“ (IBM Corp. veröffentlicht 2013. IBM SPSS Statistics für Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet. Zur Erstellung der Grafiken wurde außerdem

„Microsoft PowerPoint“ (Microsoft Corporation. (2013). Microsoft Office Professional Plus PowerPoint 2013. Seattle, WA: Microsoft) genutzt.

Die Normalverteilung wurde mittels dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Bei Normalverteilung wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung (SD) berechnet. Zum Vergleich der Mittelwerte kam der t-Test für den Vergleich von Mittelwerten unabhängiger Stichproben zur Anwendung. Waren die Stichproben verbunden, wurde der t-Test für gepaarte Stichproben genutzt.

Lag keine Normalverteilung vor, wurden die jeweiligen Medianwerte sowie die Range (Deutsch: Spannweite) ermittelt. Zum Vergleich nichtparametrischer Eigenschaften zwischen den beiden Gruppen erfolgte eine Überprüfung der Mittelwerte mittels dem Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen und mittels dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei abhängigen Variablen. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt, sodass für jeden p-Wert $< 0,05$ statistische Signifikanz galt. Bei p-Werten von 0,05 bis 0,1 war eine statistische Tendenz anzunehmen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

38 Patienten konnten prospektiv in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. 20 Patienten hatten einen periprothetischen Infekt des Kniegelenks, 18 Patienten des Hüftgelenks. 19 Patienten wurden mit kurzem prothesenfreiem Intervall („Fasttrack“) und 19 mit langem Intervall („Slowtrack“) versorgt. Die Gruppen setzten sich jeweils aus 10 Patienten mit einer infizierten Knie- und 9 Patienten mit einer infizierten Hüftendoprothese zusammen.

4.1.1 Deskriptive Statistik

Alters- und Geschlechterverteilung

Von den 38 Patienten waren 24 weiblich und 14 männlich. Innerhalb der Gruppen war das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten 10 zu 9 in der Fasttrack- und 14 zu 5 in der Slowtrack-Gruppe. Es bestanden folglich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bei den Fasttrack-Patienten und ein erhöhter Frauenanteil in der Slowtrackgruppe.

Die untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten Eingriffs zwischen 37 und 88 Jahren alt. Der Altersmedian lag in der gesamten Gruppe bei 63. Das Altersmittel bei den Slowtrack-Patienten betrug 69,4 (SD $\pm 14,2$) und bei den Fasttrack-Patienten 66,7 (SD $\pm 9,4$). Der t-Test für unabhängige Stichproben war bei der Prüfung des Alters nicht signifikant verschieden ($p = 0,27$).

Body-Mass- Index (BMI)

Der BMI (in kg/m^2) aller operierten Patienten lag durchschnittlich bei 30,6 (SD $\pm 6,6$). Mit einem BMI von > 30 war der durchschnittliche Patient in diese Studie per definitionem übergewichtig.¹³⁴ Der durchschnittliche BMI in der Fasttrack-Gruppe von 31,5 (SD $\pm 5,5$) war verglichen mit einem BMI von 29,9 (SD $\pm 8,3$) in der Slowtrack-Gruppe leicht, aber nicht signifikant höher ($p = 0,53$).

4.1.2 Vorerkrankungen

American Society of Anesthesiologists Score (ASA-Score)

Die in unserer Studie operativ versorgten Patienten hatten im Mittel einen ASA-Score von 2,4 (SD $\pm 0,6$). Der Mittelwert des ASA-Scores lag in der Fasttrack-Gruppe bei 2,3 (SD $\pm 0,5$) und in der Slowtrack-Gruppe bei 2,5 (SD $\pm 0,6$). Der t-Test für unabhängige Stichproben war bei der Prüfung der ASA-Scores nicht signifikant verschieden ($p = 0,28$). In der Tabelle 3 sind zudem einzelne Komorbiditäten aufgeführt, welche generell mit einem erhöhten Risiko einer PPI einhergehen. Hier fällt auf, dass aus der Slowtrack-Gruppe mehr Patienten Diabetes mellitus, Rheumatoide Arthritis und Hyperurikämie als Vorerkrankungen aufweisen. Demgegenüber stehen drei Fasttrack-Patienten mit chronisch-entzündlichen Grunderkrankungen.

Tabelle 3: Verteilung von Komorbiditäten auf die Gruppen, die das Risiko einer PPI erhöhen. *Mehrfachnennungen sind möglich.*

Krankheit	Anzahl der Patienten	
	Fasttrack	Slowtrack
Diabetes mellitus	4	6
Rheumatoide Arthritis	2	3
Hyperurikämie	1	3
Chronisch-Entzündlich	3	0

4.1.3 Vorherige Eingriffe

Bei der Erfassung der Voroperationen an dem betroffenen Gelenk differenzierten wir zwischen der Gesamtzahl aller stattgehabten Eingriffe, aseptischen und septischen Wechseln.

Die Patienten der Studie hatten im Durchschnitt insgesamt 2,6 (SD $\pm 1,6$) Eingriffe, bevor sie erneut durch uns operativ versorgt wurden. Bei den nach dem Fasttrack-Schema operierten Patienten variierte die Anzahl der Voroperationen von 1 bis zu 26. Wird eine Patientin mit 26 Voroperationen als Ausreißer betrachtet und nicht in die Berechnung mit eingeschlossen, so hatten Fasttrack-Patienten im Mittel 2,1 (SD $\pm 1,4$) Eingriffe.

In der Slowtrack-Gruppe reichte die Anzahl der Voroperationen von einer bis zu sieben, durchschnittlich lag sie bei 3,1 (SD $\pm 1,7$). Der Unterschied in der Gesamtzahl der Voroperationen zwischen beiden Gruppen ist laut t-Test für Mittelwertgleichheit nicht signifikant ($p = 0,35$).

Von den Patienten unserer Studie hatten 14 bereits zuvor Wechseloperationen, davon entfielen 6 auf die Fasttrack- und 8 auf die Slowtrack-Gruppe. Die Spanne reichte von 0 bis zu 3 Wechseln bei den Fasttrack- und von 0 bis 4 bei den Slowtrack-Patienten. Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,35$) bezüglich der Anzahl der stattgehabten Wechseloperationen.

Drei Patienten, die nach dem Fasttrack-Schema operiert wurden, waren zuvor von septischen Wechseln betroffen. In der Vergleichsgruppe der mit langem Intervall versorgten Patienten hatten zwei Patienten in ihrer Krankengeschichte septische Wechsel.

Ergebnisse

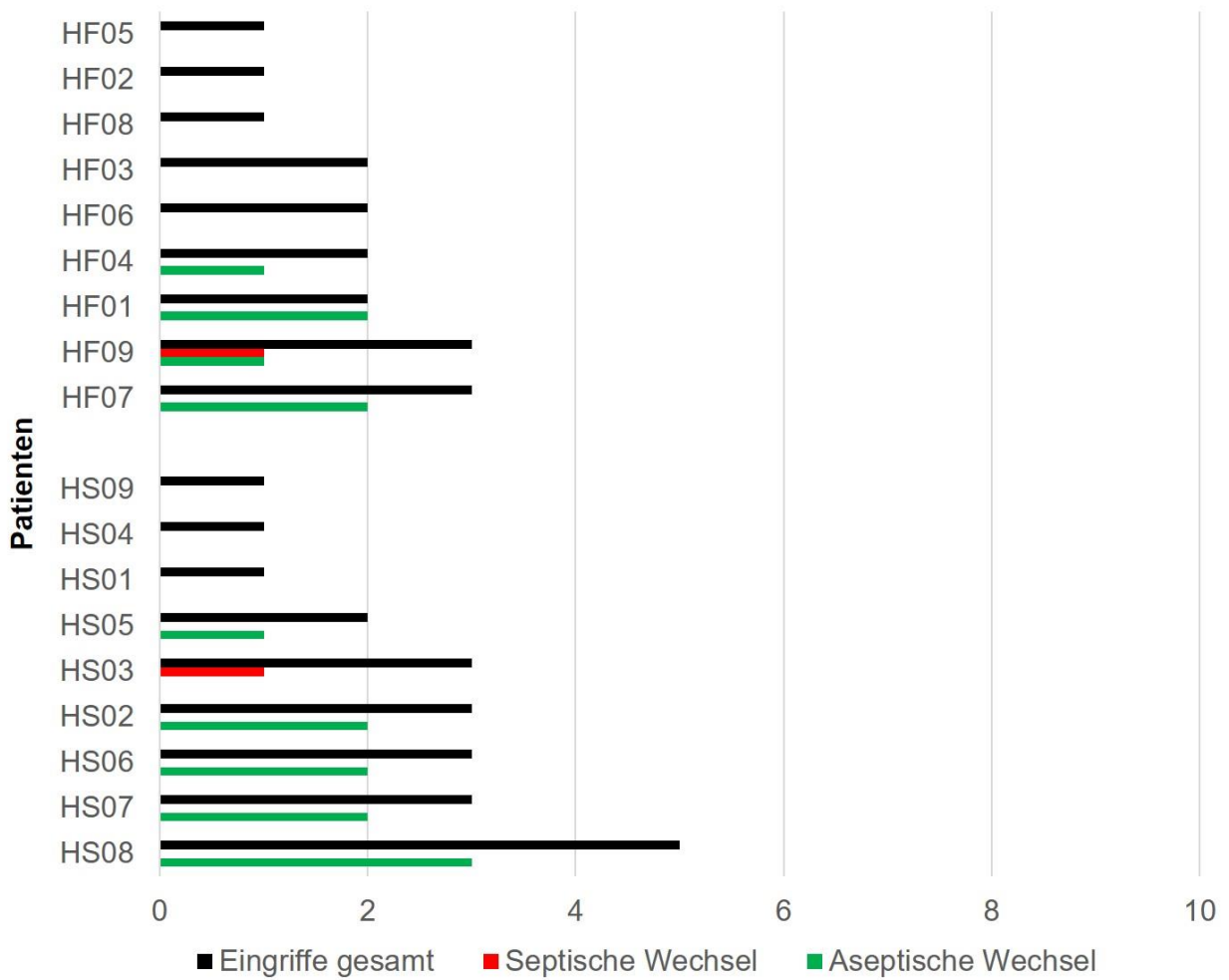


Abbildung 4: Vergleich der Voroperationen der Patienten mit H-TEP ansteigend geordnet nach der Gesamtzahl der Eingriffe je Gruppe.

Darstellung im Balkendiagramm. In Schwarz wird die Gesamtzahl aller stattgehabten Eingriffe am betroffenen Gelenk dargestellt. In Rot und Grün werden anteilig septische respektive aseptische Wechsel abgebildet. HS steht für die Patienten der Slowtrack-Gruppe, HF für die Patienten der Fasttrack-Gruppe.

Ergebnisse

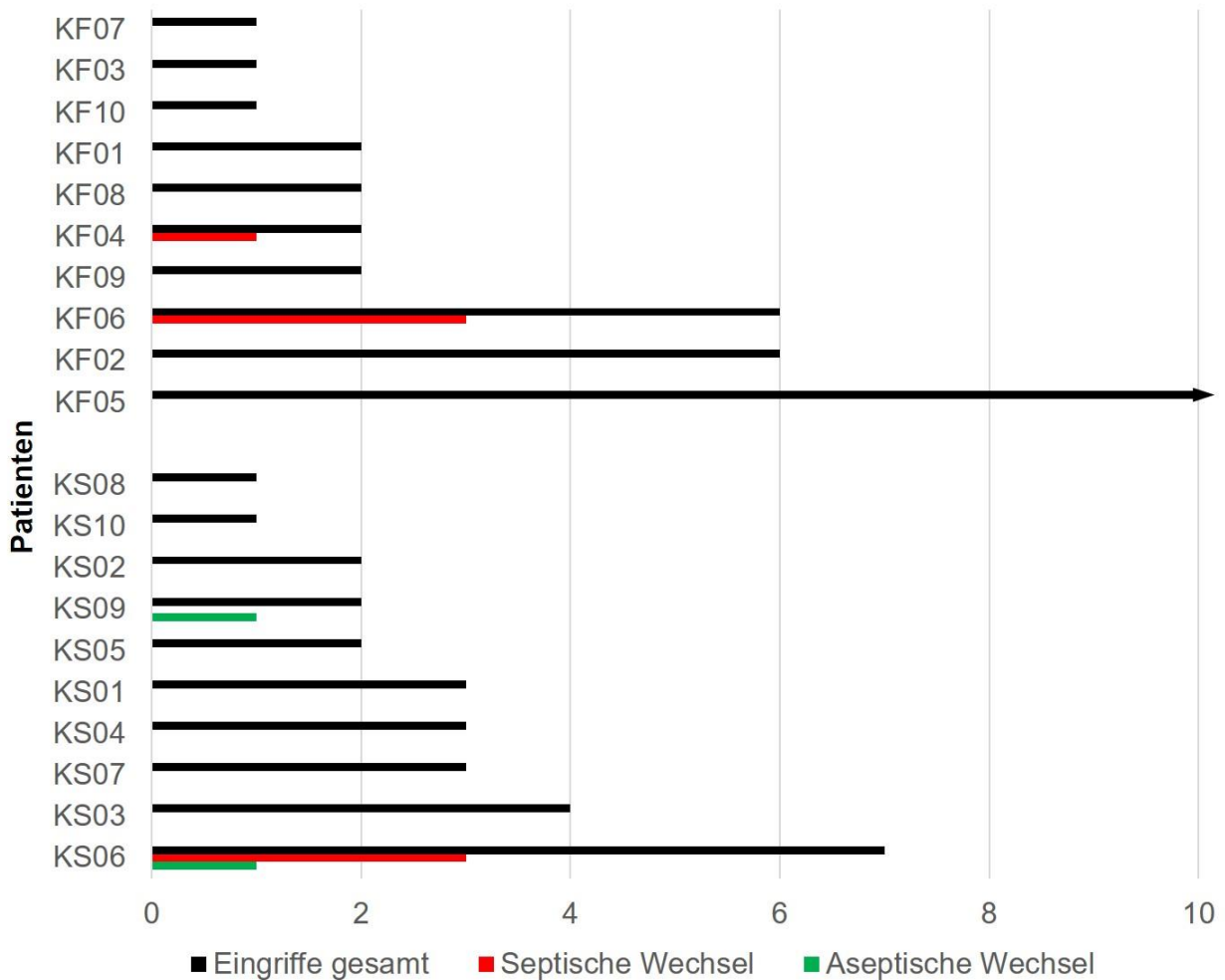


Abbildung 5: Vergleich der Voroperationen der Patienten mit K-TEP ansteigend geordnet nach der Anzahl der Gesamtzahl der Eingriffe je Gruppe.

Darstellung im Balkendiagramm. In Schwarz wird die Gesamtzahl aller stattgehabten Eingriffe am betroffenen Gelenk dargestellt. In Rot und Grün werden anteilig septische respektive aseptische Wechsel abgebildet. KS steht für die Patienten der Slowtrack-Gruppe, KF für die Patienten der Fasttrack-Gruppe. Patient KF 05 hatte insgesamt 26 Voroperationen. Diese sind aufgrund der Übersichtlichkeit verkürzt dargestellt.

Zeitlicher Abstand zwischen Indexoperation und Explantation

Als Indexoperation wurde die letzte Operation vor Explantation der Prothese definiert. Dieser Zeitabstand betrug im Median bei den Patienten beider Gruppen 3,9 Jahre. Der Median des Intervalls lag in der Fasttrack-Gruppe bei 3,3 Jahren (Range 0,4 – 14,4) und in der Slowtrack-Gruppe bei 5,1 Jahren (Range 0,5 – 18,4). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,32$). Der zeitliche Abstand zwischen der letzten Operation an dem betroffenen Gelenk und dem Zeitpunkt des Auftretens des PPI, der zum zweizeitigen Wechsel im Rahmen unserer Studie führte, ist folglich ähnlich.

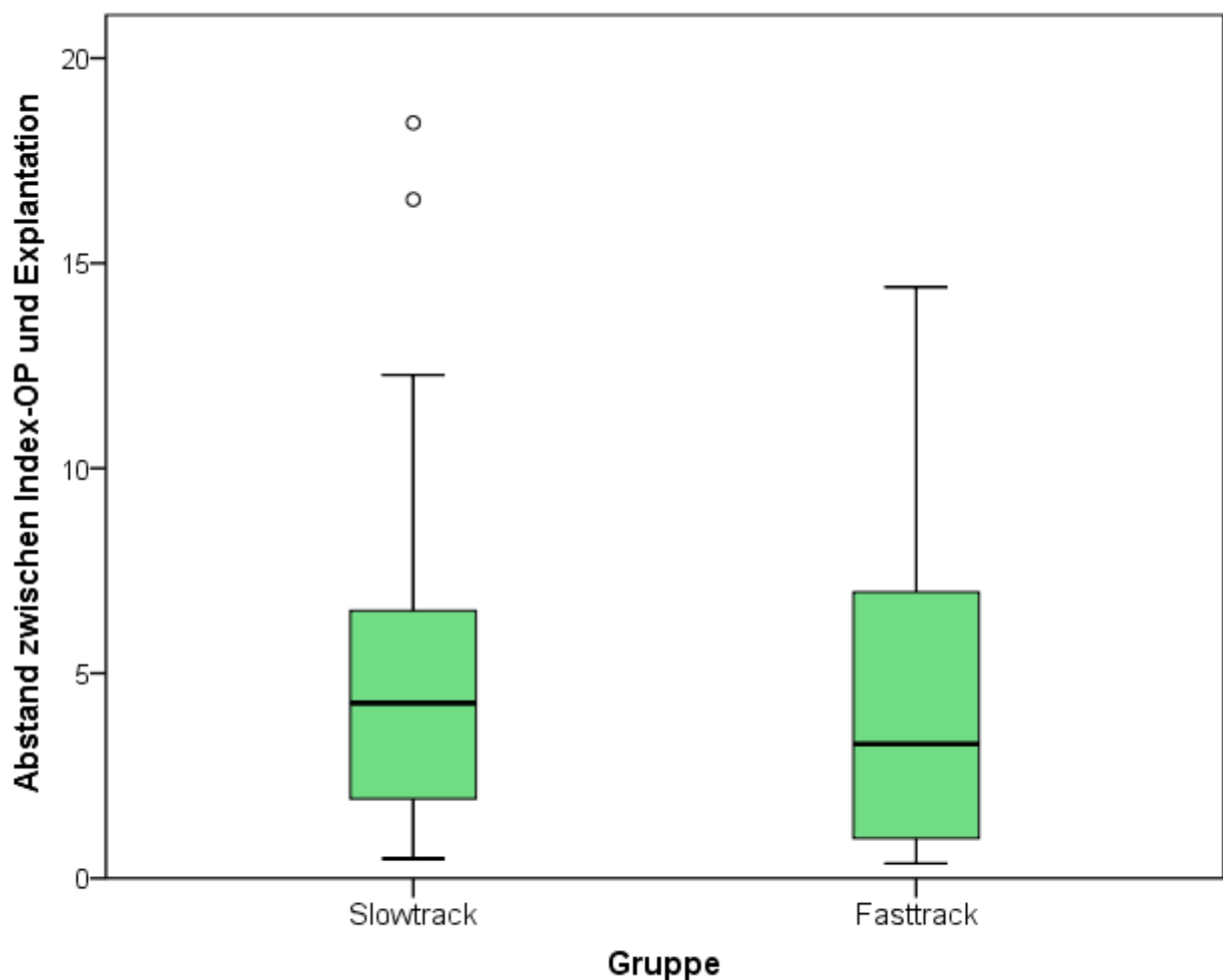


Abbildung 6: Zeitraum in Jahren zwischen Indexoperation und Explantation der infizierten Prothese. Darstellung im Boxplot. Obere Antennen geben den maximalen Wert an. Obere und untere Begrenzung des Boxplots ist die 1. respektive 3. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in der Box ist der Median. ° gibt Extremwerte an.

4.2 Perioperative Parameter

4.2.1 Prothesenfreies Intervall

Beim prothesenfreien Intervall lag in beiden Gruppen Normalverteilung vor. In der Slowtrack-Gruppe wurde ein Intervall von 204 Tagen als Ausreißer definiert.

Der Mittelwert des prothesenfreien Intervalls aller Patienten betrug 38 Tage. Der Mittelwert des prothesenfreien Intervalls war in der Fasttrack-Gruppe 17,9 Tage (SD $\pm 5,8$) und in der Slowtrack-Gruppe 67,7 Tage (SD $\pm 37,0$). Der t-Test ergab einen hochsignifikanten Unterschied in der Intervalllänge zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$).

Ergebnisse

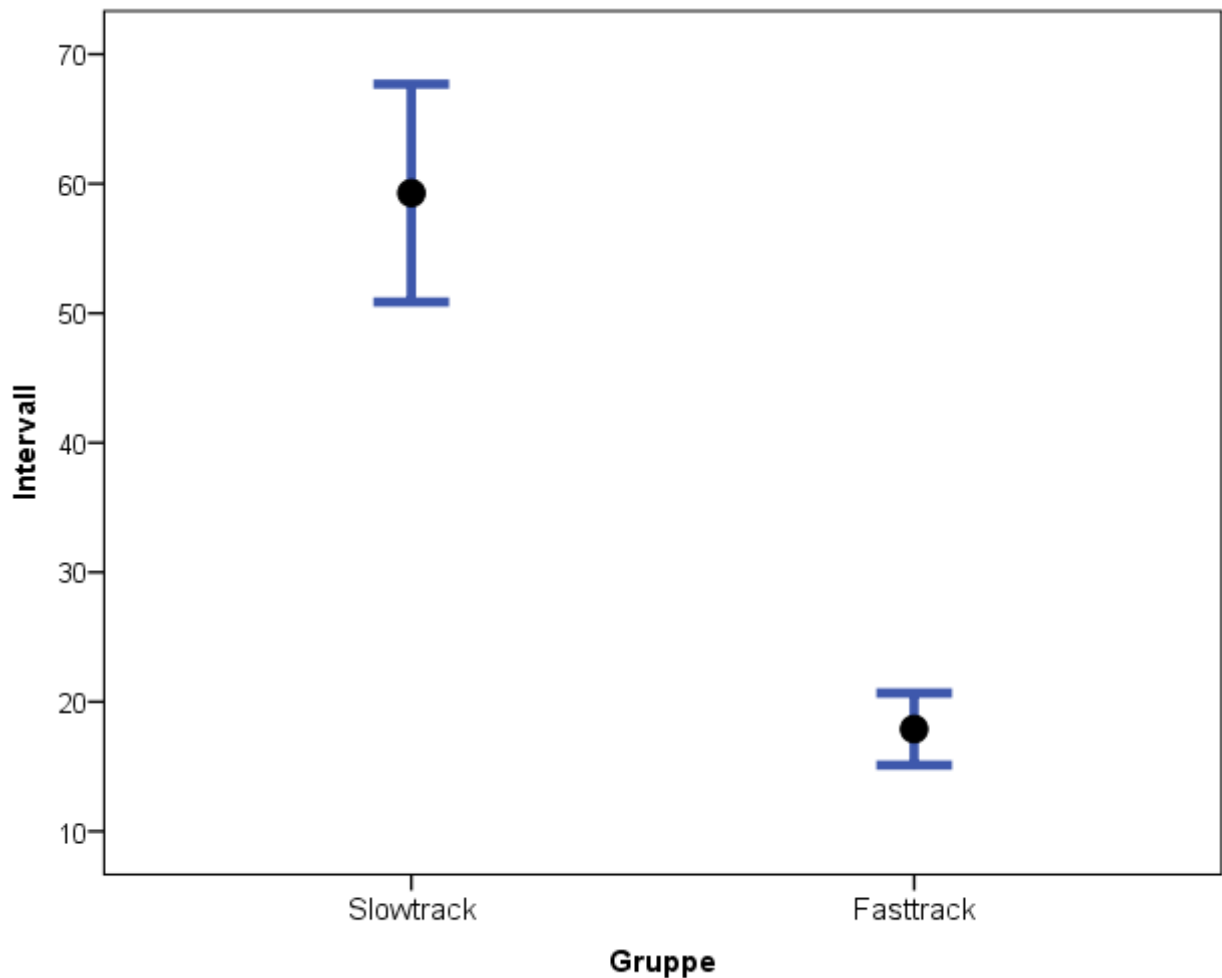


Abbildung 7: Länge des prothesenfreien Intervalls in Tagen in beiden Gruppen.

Darstellung der Mittelwerte beider Gruppen als schwarzer Punkt und der Standardabweichung als Fehlerbalken. Ein Konfidenzintervall von 95% wird abgebildet. Der Ausreißer mit einer Intervalllänge von 204 Tagen ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

4.2.2 Hospitalisierung

Die von uns operierten Patienten verblieben im Median 26 Tage (Range 22 - 57) im Krankenhaus. Bei den mit kurzem Intervall behandelten Patienten umfasste die Hospitalisierung die Zeit ab stationärer Aufnahme zur Explantation der infizierten Prothese bis hin zur Entlassung nach erfolgreicher Reimplantation. Im Gegensatz dazu wurden Patienten mit langem Intervall nach Explantation der infizierten Endoprothese zwischenzeitlich entlassen und erneut zur Reimplantation stationär aufgenommen. Interessanterweise unterscheidet sich die Länge der Krankenhausaufenthalte nicht signifikant ($p = 0,47$). Fasttrack-Patienten waren im Median 28 Tage (Range 22 - 57) und

Ergebnisse

Patienten der Slowtrack-Gruppe 26 Tage (Range 22 - 45) stationär. Eine 71-jährige Patientin der Slowtrack-Gruppe verblieb insgesamt 57 Tage stationär, was einen Extremwert darstellt. Diese Patientin erlitt bei Explantation und Implantation einen transfusionspflichtigen Blutverlust und zeigte nach dem Wiederaufbau einen paralytischen Ileus.

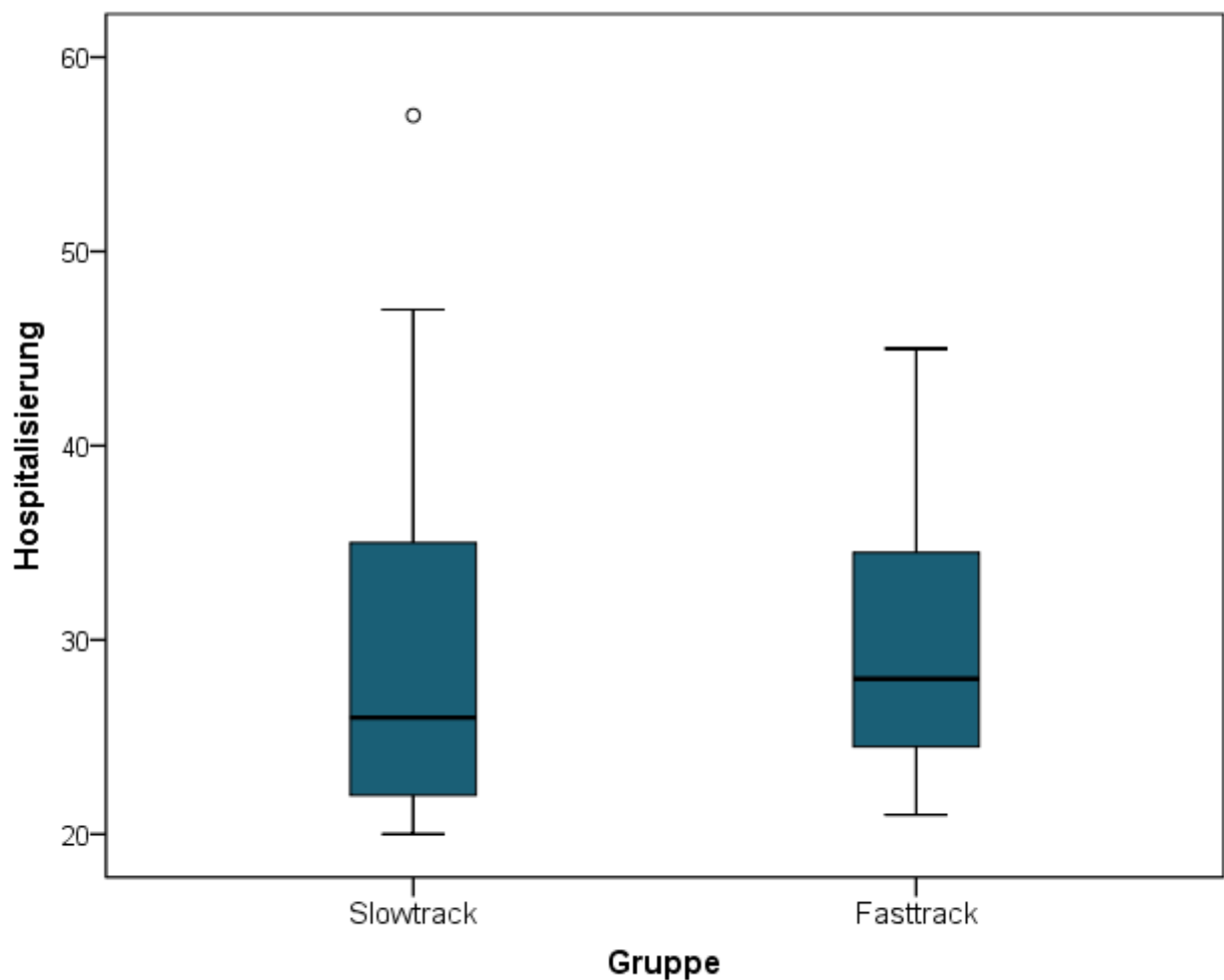


Abbildung 8: Dauer der Hospitalisierung in Tagen der Patienten beider Gruppen.

Darstellung im Boxplot. Obere Antennen geben den maximalen, untere Antennen geben den minimalen Wert an. Obere und untere Begrenzung des Boxplots ist die 1. respektive 3. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in der Box ist der Median. ° gibt einen Extremwert an.

4.2.3 Zeit auf der Intensivstation nach Reimplantation

Nach Reimplantation waren die Patienten im Median einen halben Tag auf der Intensivstation. Der Median lag in der Fasttrack-Gruppe bei 0 Tagen (Range 0 - 1) und in der Slowtrack-Gruppe bei 0,5 Tagen (Range 0 – 2). Im Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Intensivzeit nachgewiesen werden ($p= 0,15$).

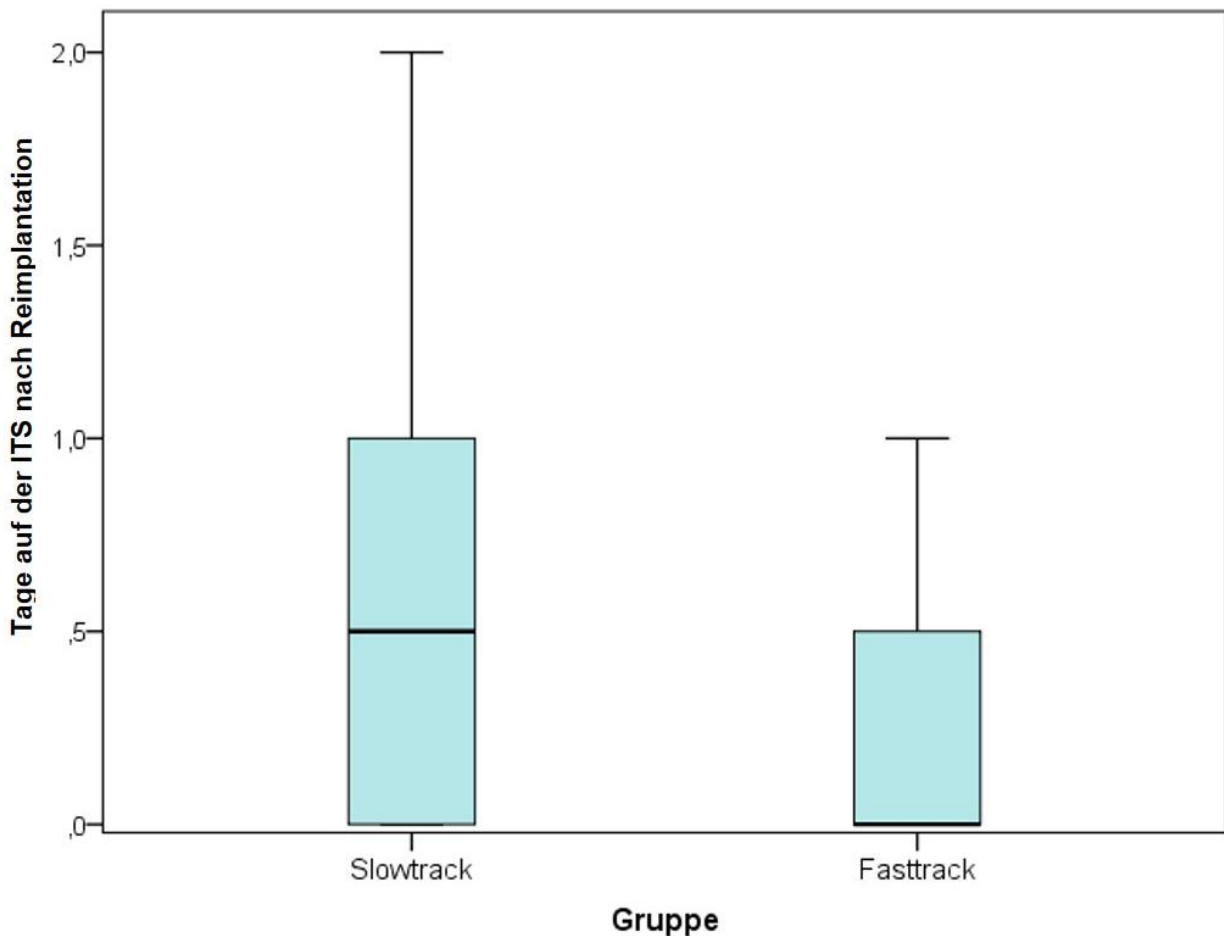


Abbildung 9: Aufenthaltsdauer der Patienten beider Gruppen auf der Intensivstation nach Reimplantation der Endoprothese.

Darstellung im Boxplot. Obere Antennen geben den maximalen, untere Antennen geben den minimalen Wert an. Obere und untere Begrenzung des Boxplots ist die 1. respektive 3. Quartile. Wegfall der unteren Antenne aufgrund von geringer Streuung. Der kräftige, waagerechte Strich in der Box ist der Median.

4.2.4 Pflegebedarf im Intervall

Alle Patienten der Slowtrack-Gruppe waren nach Entlassung nach der Explantation auf fremde Hilfe angewiesen. Bei temporärer Entlassung in die Häuslichkeit wurde Unterstützung durch Familienangehörige oder Bekannte bezogen. Acht Patienten erhielten Pflege durch geriatrische Einrichtungen. Daraus ergaben sich für die Slowtrack-Patienten in Summe 231 Tage Aufenthalt in der Geriatrie. Patienten der Fasttrack-Gruppe verblieben zwischen Ex- und Implantation im Krankenhaus.

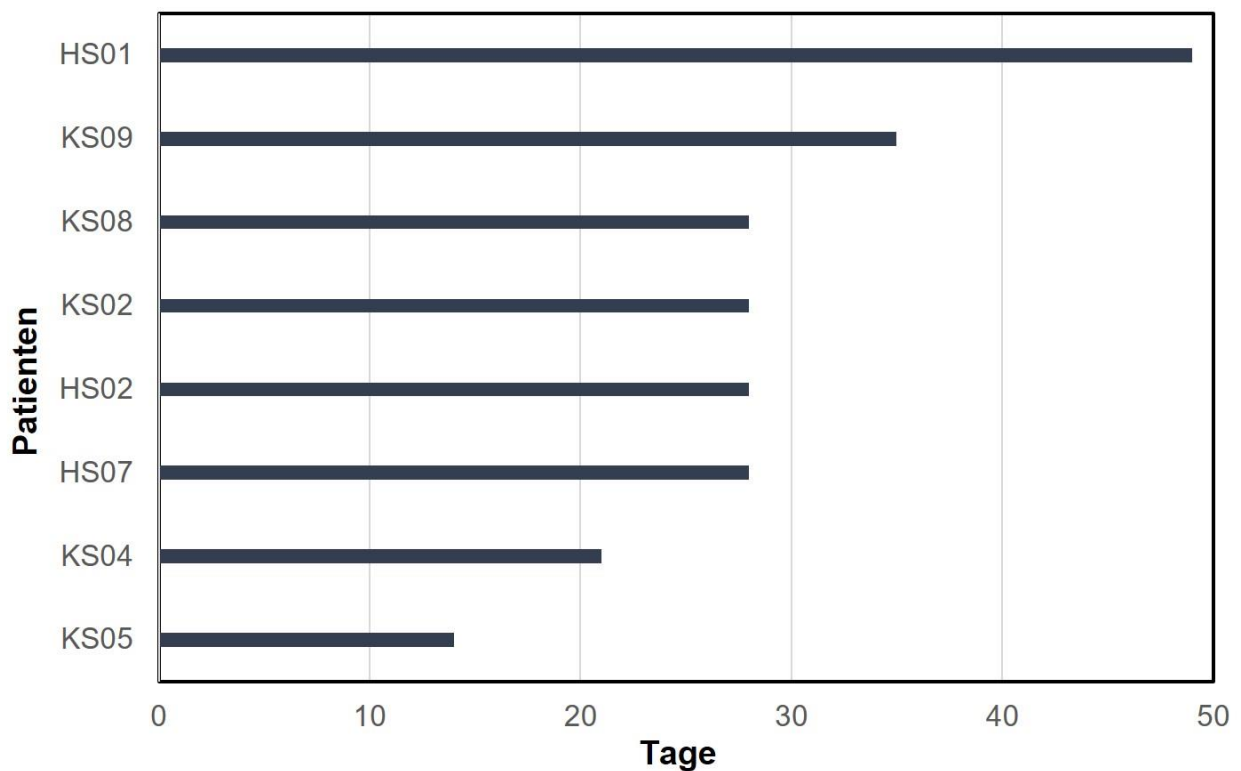


Abbildung 10: Verteilung der Gesamtliegezeit in der Geriatrie auf die Patienten der Slowtrack-Gruppe in absteigender Reihenfolge.

Darstellung im Balkendiagramm. Die Buchstaben-Nummern-Kombination sind Pseudonyme für die einzelnen Patienten. KS steht für die Patienten mit Knieendoprothesen und HS für Patienten mit Hüftendoprothesen der Slowtrack-Gruppe. Nicht abgebildet sind die Patienten, die nicht in einer geriatrischen Einrichtung waren.

4.3 Infektiologie

4.3.1 Entzündungsparameter

CRP

Bei den Slowtrack-Patienten war vor Explantation, Reimplantation und vor Entlassung das CRP im Median 15 mg/l, 6,8 mg/l und 33,1 mg/l. In der Gruppe der Fasttrack-Patienten lag das CRP vor Explantation, Reimplantation und Entlassung im Median von 8,7 mg/l, 20,9 mg/l und 28,6 mg/l vor. Im Mann-Whitney-U-Test konnten zwischen den CRP-Werten der Gruppen zu den Zeitpunkten vor Explantation und vor Entlassung keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die CRP-Werte vor Reimplantation unterschieden sich bei beiden Gruppen signifikant ($p=0,02$).

Ergebnisse

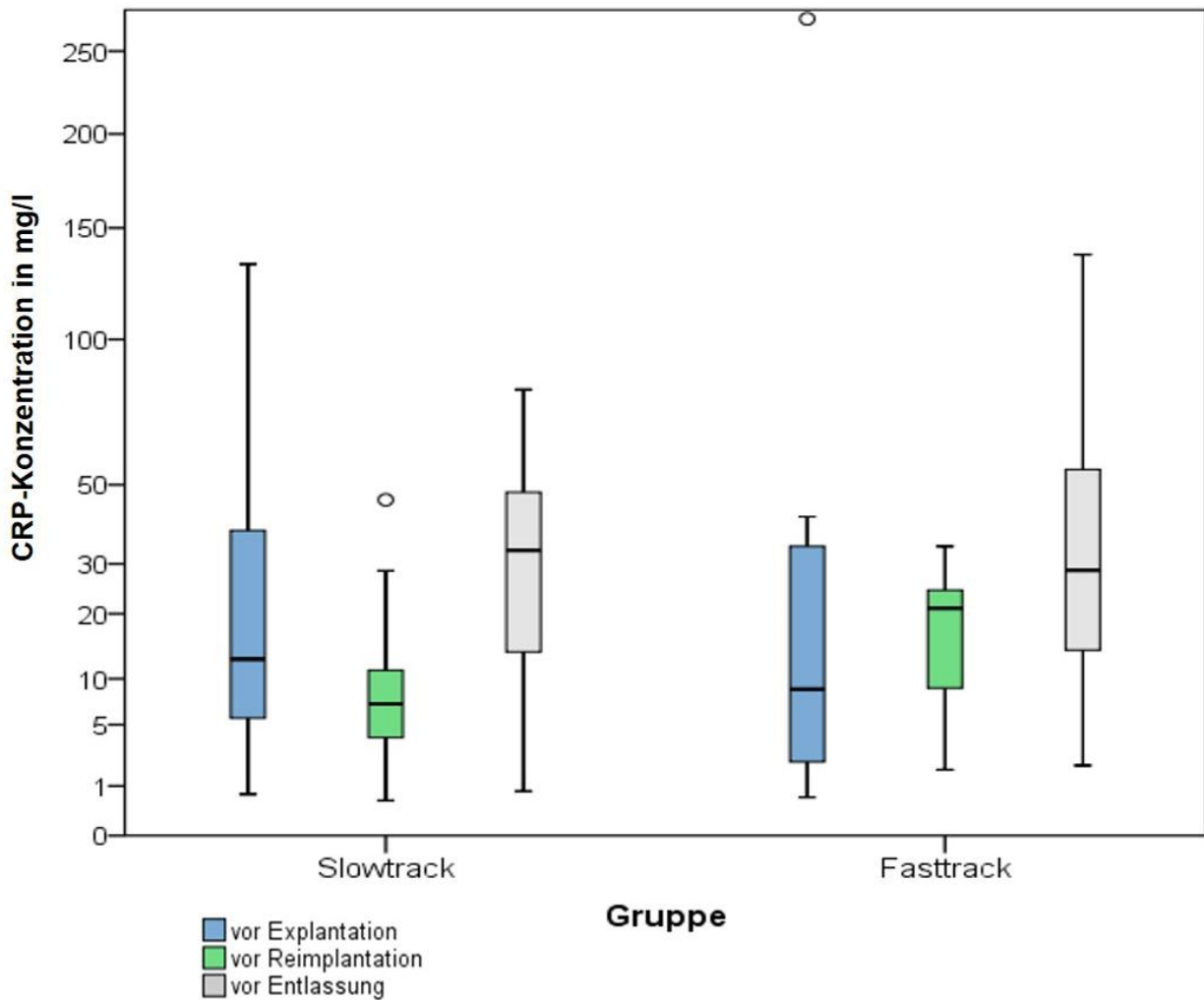


Abbildung 11: CRP-Konzentration in mg/l in beiden Gruppen vor Explantation, vor Reimplantation und vor Entlassung. Logarithmische Skalierung. Darstellung im Boxplot.

Obere Antennen geben den maximalen, untere Antennen geben den minimalen Wert an. Obere und untere Begrenzung des Boxplots ist die 1. respektive 3. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in den Boxen ist der Median. ° geben Extremwerte an.

Leukozytenkonzentration

In der Gruppe der Slowtrack-Patienten lagen vor Explantation, Reimplantation und vor Entlassung im Median Leukozytenkonzentrationen von 7,5 tsd./ μ l, 5,9 tsd./ μ l und 7,2 tsd./ μ l vor. Bei den Fasttrack-Patienten war vor Explantation, Reimplantation und vor Entlassung die Leukozytenkonzentration im Median 7,7 tsd./ μ l, 6,5 tsd./ μ l und 7,8 tsd./ μ l.

Ergebnisse

Im Mann-Whitney-U-Test konnten bezüglich der Leukozytenkonzentration beider Gruppen zu den genannten Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

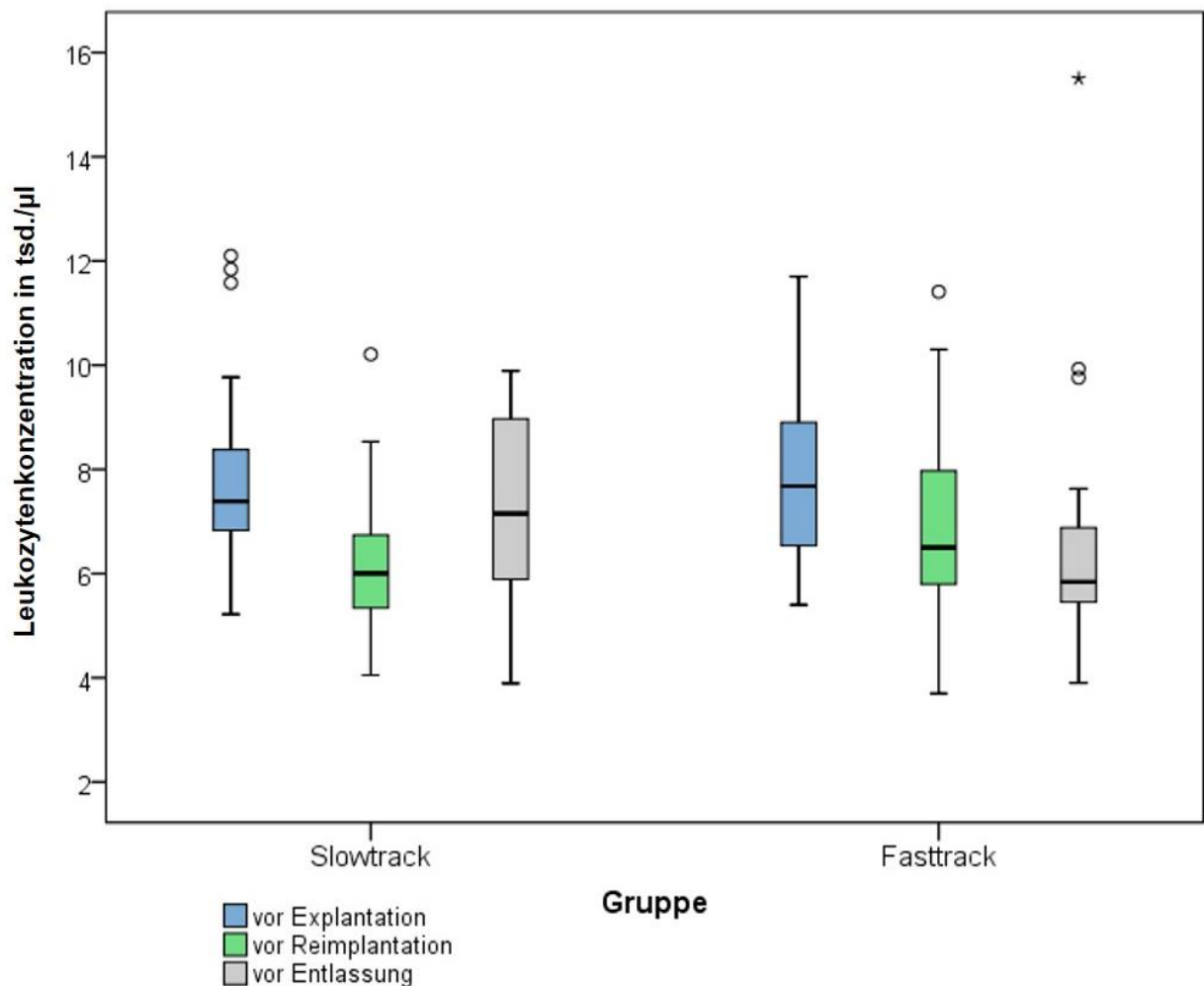


Abbildung 12: Leukozytenkonzentration in tsd./µl in beiden Gruppen vor Explantation, vor Reimplantation und vor Entlassung. Darstellung im Boxplot. Obere Antennen geben den maximalen, untere Antennen geben den minimalen Wert an. Obere und untere Begrenzung des Boxplots ist die 1. respektive 3. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in den Boxen ist der Median. ° geben Extremwerte, * gibt einen Ausreißer an.

4.3.2 Erregerspektrum

Das Bakterienspektrum beider Gruppen war ähnlich. Die Häufigkeiten der einzelnen Bakterienstämme sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Bei den Patienten mit kurzem Intervall gab es mehr kulturnegative Proben (5:1). In fünf Fällen konnten durch die Sonikation zusätzliche Bakterienstämme nachgewiesen werden. In einem Fall war nur durch die Sonikation ein positiver Bakteriennachweis möglich. Bei 8 Patienten der Fasttrack- und 10 Patienten der Slowtrack-Gruppe lagen Mischinfektionen mit mindestens zwei Keimen unter Berücksichtigung sämtlicher Untersuchungszeitpunkte vor.

Tabelle 4: Erregerspektrum der beiden Gruppen im Vergleich.

Linke Spalte: Nachgewiesener Bakterienstamm. Mittlere und rechte Spalte: Häufigkeit des Nachweises in der jeweiligen Gruppe.

Erregerspektrum		
Bakterien	Fasttrack	Slowtrack
Koagulase-negative Staphylokokken	17	16
Staphylococcus aureus	2	3
Propionibakterium acnes	2	2
Escherichia coli	0	1
Beta-hämolytische Streptokokken	0	2
Andere	1	5
Kulturnegative Proben	5	1

4.3.3 Mikrobiologie und Histologie

Die bei der Reimplantation der Totalendoprothesen intraoperativ entnommenen Biopsien zeigten bei einigen Patienten entzündliche periprothetische Membranen vom Typ II und III nach Krenn. Bei 13 Patienten mit kurzem Intervall und 7 Patienten mit langem Intervall war dies der Fall. In der Fasttrack-Gruppe hatten 9 von 10 Knie- und 4 von 9 Hüftpatienten eine entzündliche Histologie. Bei den Slowtrack-Patienten entfielen 4 positive Befunde auf die Knie- und 3 auf die Hüftpatienten.

Der Mittelwert des prothesenfreien Intervalls in der Untergruppe der histologisch auffälligen Fasttrack-Patienten war 16,8 Tage ($SD \pm 6,3$). Die Patienten, die eine negative Histologie aufwiesen, hatten demgegenüber eine Intervalllänge von 22,0 Tagen ($SD \pm 3,1$). Auch wenn sich die Intervalllänge im Mittel unterscheidet, so ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,14$).

Histologisch auffällige Patienten der Slowtrack-Gruppe hatten im Mittel ein prothesenfreies Intervall von 62,0 Tagen ($SD \pm 14,3$). Histologische unauffällige Patienten der Slowtrack-Gruppe hatten dagegen eine mittlere Intervalllänge von 59,2 Tagen ($SD \pm 19,0$). Vergleicht man hier die Mittelwerte, so ergeben sich im t-Test keinen signifikanten Abweichungen in der Intervalllänge ($p = 0,61$). In drei Fällen konnte durch die Histopathologie keine eindeutige Diagnose gestellt werden.

Bei 21 % aller untersuchten Patienten konnten positive mikrobiologische Befunde im Rahmen der Reimplantation nachgewiesen werden. Absolut waren dies jeweils vier Fälle aus beiden Gruppen.

Bei den Fasttrack-Patienten entfielen drei Fälle auf H-TEP und ein Fall auf eine K-TEP. In der Slowtrack-Gruppe waren die Verhältnisse genau entgegengesetzt, sodass eine H-TEP und drei K-TEP Fälle auftraten.

In allen Proben war nur jeweils ein Bakterienstamm nachweisbar. Bei den Patienten der Fasttrack-Gruppe konnten zwei *Staphylococcus-haemolyticus*-Stämme, ein *Staphylococcus capitis* und *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden. Alle vier Stämme waren gegen Oxacillin resistent. Bei den positiven mikrobiologischen Nachweisen aus der Gruppe der Slowtrack-Patienten handelte es sich bei allen vier Patienten um einen *Staphylococcus epidermidis*. Drei der nachgewiesenen *Staphylococcus-epidermidis*-Stämme waren gegen Oxacillin resistent, einer war Oxacillin sensibel.

Bei jeweils zwei der vier Patienten pro Gruppe war sowohl die Histologie als auch die Mikrobiologie positiv. Keiner dieser Patienten erlitt einen Reinfekt.

4.4 Outcome

Das Follow-up der vorliegenden Studie betrug wenigstens 32 Monate, durchschnittlich 39,5 (SD $\pm 5,3$) Monate. Jeweils ein Patient aus beiden Gruppen verstarb. Bei einer Patientin aus der Slowtrack-Gruppe kam es zu einer persistierenden periprothetischen Infektion.

4.4.1 Bewegungsausmaß Hüfte

Bei den mit einer Hüftendoprothese versorgten Patienten konnten bezüglich des Bewegungsausmaßes zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gemessen werden. Zwischen der Entlassung („Zeitpunkt 0“) und der Nachuntersuchung nach sechs Monaten ist in beiden Gruppen ein Anstieg des Bewegungsausmaßes (Range of Motion = ROM) zu verzeichnen. Im Median stieg die ROM von 85° zum Zeitpunkt der Entlassung auf 95° nach 6 Monaten bei den Patienten mit langem Intervall und von 87,5° auf 110° bei den Patienten mit kurzem Intervall. Nur in der Fasttrack-Gruppe ist diese Veränderung signifikant ($p = 0,04$). In beiden Gruppen ist ein leichter, nicht signifikanter Abfall der ROM im Verlauf der weiteren Nachuntersuchungen zu beobachten.

Aus lizenzrechtlichen Gründen ist diese Graphik nicht Teil der elektronischen Version meiner Arbeit.

Abbildung 13: Ergebnisse des Bewegungsausmaßes der Hüftpatienten beider Gruppen. *Die obere Antenne gibt den maximalen, die untere Antenne gibt den minimalen Wert an. Die oberen und unteren Begrenzungen des Boxplots sind die 3. respektive 1. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in der Box ist der Median. ° gibt einen Extremwert an.*

4.4.2 Bewegungsausmaß Knie

In beiden Gruppen ist ein signifikanter Anstieg des Bewegungsausmaßes sechs Monate nach der Entlassung zu verzeichnen ($p = 0,008$ in der Fasttrack- und $p = 0,01$ in der Slowtrack-Gruppe), jedoch gibt es zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den mit langem Intervall versorgten Patienten stieg die ROM bei der 6-Monats-Nachuntersuchung gegenüber dem Zeitpunkt der Entlassung von 50° auf 95° . Der Anstieg der ROM bei den Patienten mit kurzem Intervall im gleichen Zeitraum war von 60° auf 100° . Nach 18 Monaten waren die ROM in beiden Gruppen relativ konstant. Bei der letzten Nachuntersuchung nach mindestens 32 Monaten ist in beiden Gruppen ein leichter, nicht signifikanter Anstieg der ROM zu beobachten.

Aus lizenzrechtlichen Gründen ist diese Graphik nicht Teil der elektronischen Version meiner Arbeit.

Abbildung 14: Ergebnisse des Bewegungsausmaßes der Kniepatienten beider Gruppen. *Die obere Antenne gibt den maximalen, die untere Antenne gibt den minimalen Wert an. Die oberen und unteren Begrenzungen des Boxplots sind die 3. respektive 1. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in der Box ist der Median. ° gibt Extremwerte, * gibt Ausreißer an.*

4.4.3 Ergebnisse Visuelle Analog Skala (VAS) in Ruhe und in Bewegung

Auffällig war die hohe Streubreite bei der Schmerzangabe zwischen den einzelnen Patienten in beiden Gruppen. Dies traf sowohl bei der Erhebung der VAS in Ruhe als auch in Bewegung zu. Zum Zeitpunkt der Entlassung nach erfolgter Reimplantation waren die durch die Patienten angegebenen Schmerzen in Ruhe und mehr noch in Bewegung am höchsten. In beiden Gruppen verringerten sich die Schmerzen bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach sechs Monaten signifikant, sowohl in Ruhe (Fasttrack $p = 0,004$; Slowtrack $p = 0,007$) als auch bei Bewegung (Fasttrack $p = 0,001$; Slowtrack $p = 0,01$). Auch die Streubreite nahm ab. Im Verlauf gab es keine weiteren signifikanten Veränderungen der VAS-Werte innerhalb beider Untergruppen.

Interessanterweise ist bei der letzten Nachuntersuchung nach mindestens 32 Monaten in beiden Gruppen die Schmerzangabe in Ruhe und in Bewegung höher und stärker gestreut als dies nach sechs Monaten der Fall war, ohne dass das nötige Signifikanzlevel erreicht wird. Signifikante Unterschiede im Vergleich der VAS in Ruhe und in Bewegung beider Gruppen gab es zu keinem Zeitpunkt.

Aus lizenzrechtlichen Gründen ist diese Graphik nicht Teil der elektronischen Version meiner Arbeit.

Abbildung 15: Ergebnisse der Visuellen Analog Skala beider Gruppen in Ruhe. *Die obere Antenne gibt den maximalen, die untere Antenne gibt den minimalen Wert an. Die oberen und unteren Begrenzungen des Boxplots sind die 3. respektive 1. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in der Box ist der Median. ° gibt Extremwerte, * gibt Ausreißer an.*

Aus lizenzrechtlichen Gründen ist diese Graphik nicht Teil der elektronischen Version meiner Arbeit.

Abbildung 16: Ergebnisse der Visuellen Analog Skala beider Gruppen in Bewegung. *Die obere Antenne gibt den maximalen, die untere Antenne gibt den minimalen Wert an. Die oberen und unteren Begrenzungen des Boxplots sind die 3. respektive 1. Quartile. Der kräftige, waagerechte Strich in der Box ist der Median. ° gibt Extremwerte, * gibt Ausreißer an.*

4.4.4 Ergebnisse Harris Hip Score (HHS)

Zum Zeitpunkt der Entlassung nach Reimplantation erreichten die Patienten der Slowtrack-Gruppe im HHS im Median 32,2 Punkte (Range 12,3 -38,4) und die Patienten der Fasttrack-Gruppe im Median 42,5 Punkte (Range 38,8 – 50,4). Die Mediane des HHS zum Zeitpunkt der Entlassung unterschieden sich zwischen der Fasttrack- und Slowtrack-Gruppe signifikant ($p = 0,008$). Zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten unterschieden sich beide Gruppen bezüglich des erreichten Scores im HHS nicht signifikant. Bei den Fasttrack-Patienten ist sowohl zwischen dem Zeitpunkt der Entlassung und dem Nachuntersuchungstermin nach 6 Monaten als auch zwischen der 6- und 18-Monatsnachuntersuchung ein signifikanter Anstieg der Hüftfunktion zu beobachten (jeweils $p = 0,028$). Vergleicht man den HHS der Patienten der Slowtrack-Gruppe zum Zeitpunkt der Entlassung mit dem 6- und 18-Monatsnachuntersuchungstermin, so ist eine statistische Tendenz nachweisbar ($p = 0,1$ und $p = 0,07$), der Anstieg jedoch nicht signifikant. Ähnlich dem Bewegungsausmaß ist bei der Nachuntersuchung nach mindestens 32 Monaten ein leichter, nicht signifikanter Abfall der HHS-Scores in beiden Gruppen zu verzeichnen.

Aus lizenzrechtlichen Gründen ist diese Graphik nicht Teil der elektronischen Version meiner Arbeit.

Abbildung 17: Ergebnisse des Harris Hip Scores beider Gruppen. *Die obere Antenne gibt den maximalen, die untere Antenne gibt den minimalen Wert an. Die oberen und unteren Begrenzungen des Boxplots sind die 3. respektive 1. Quartile. Der durchgehende Strich in der Box ist der Median.*

4.4.5 Ergebnisse Knee Society Score (KSS)

Die Ergebnisse des KSS untergliedern sich in einen objektiven (Teil 1) und einen funktionellen Teil (Teil 2). Zu allen Untersuchungszeitpunkten erzielten die Patienten der Slowtrack-Gruppe höhere Scores im ersten Teil, Patienten der Fasttrack-Gruppe hatten dagegen durchgängig höhere Scores im zweiten Teil. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Die Werte des objektiven Anteils des KSS in der Slowtrack-Gruppe stiegen zwischen der Entlassung und der 6-Monatsnachtuntersuchung an, ohne dass der geforderte Signifikanzlevel erreicht wurde. Es konnte jedoch eine statistische Tendenz nachgewiesen werden ($p = 0,07$). Im selben Zeitraum stiegen objektiver und funktioneller KSS in der Fasttrack-Gruppe signifikant an (Teil 1: $p = 0,01$ und Teil 2: $p = 0,03$). Weitere signifikante Veränderungen des KSS waren in beiden Gruppen nicht zu verzeichnen.

Aus lizenzrechtlichen Gründen ist diese Graphik nicht Teil der elektronischen Version meiner Arbeit.

Abbildung 18: Ergebnisse des Knee Society Scores, erster Teil. *Die obere Antenne gibt den maximalen, die untere Antenne gibt den minimalen Wert an. Die oberen und unteren Begrenzungen des Boxplots sind die 3. respektive 1. Quartile. Der durchgehende Strich in der Box ist der Median.*

Aus lizenzrechtlichen Gründen ist diese Graphik nicht Teil der elektronischen Version meiner Arbeit.

Abbildung 19: Ergebnisse des Knee Society Scores, zweiter Teil. *Die obere Antenne gibt den maximalen, die untere Antenne gibt den minimalen Wert an. Die oberen und unteren Begrenzungen des Boxplots sind die 3. respektive 1. Quartile. Der durchgehende Strich in der Box ist der Median.*

4.5 Komplikationen

4.5.1 Allgemeine Komplikationen Slowtrack-Patienten

Eine 86-jährige Patientin aus der Slowtrack-Gruppe verstarb drei Monate nach Reimplantation ihrer Knie-totalendoprothese nach einem 42-tägigen prothesenfreien Intervall. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Eine 75-jährige Patientin aus der Slowtrack-Gruppe erlitt während ihres Krankenhausaufenthaltes nach Reimplantation einer Hüfttotalendoprothese einen zerebralen Insult. Das prothesenfreie Intervall betrug 63 Tage.

Bei der letzten Nachuntersuchung war keine Residualsymptomatik vorhanden. Eine 85-jährige Patientin erlitt im prothesenfreien Intervall eine pathologische proximale Femurfraktur, welche im Rahmen des Wiederaufbaus versorgt wurde.

Eine 73-jährige und eine 82-jährige Patientin entwickelten ein akutes postoperatives Nierenversagen nach Explantation der infizierten Prothesen. Bei letzterer Patientin lag anamnestisch ein Zustand nach Ibuprofen-induziertem Nierenversagen vor.

4.5.2 Revisionen in der Slowtrack-Gruppe

In der Gruppe der Slowtrack-Patienten gab es insgesamt bei vier Patienten Revisionen. Gründe für die aseptischen Revisionen waren eine Ruptur der Quadricepssehne nach Reimplantation bei einer 40-jährigen Patientin, eine Dislokation einer K-TEP aufgrund einer Ruptur der medialen Kapsel mit symptomatischem Hämatoserom bei einer 71-jährigen Patientin und ein in situ verbliebenes Stück einer Redondrainage bei einer Kniepatientin einer 75-jährigen Patientin.

Bei Letzterer wurde bei prolongierter Sekretion eine Infektion vermutet und es erfolgte ein erneutes Débridement mit Austausch des Spacers sowie intraoperativer Probenentnahmen und Sonikation der entfernten Teile. Es konnten keine Erreger nachgewiesen werden.

Bei einer 84-jährigen Patientin trat eine Wundheilungsstörung mit prolongierter Sekretion nach der Reimplantation der Knie-totalendoprothese auf, sodass zehn Tage postoperativ ein Débridement und ein Inlaywechsel durchgeführt wurden. Fünf Monate postoperativ konnte bei dieser Patientin eine PPI durch Streptokokken nachgewiesen werden. Es

wurde ein erneuter zweizeitiger Wechsel mit einem 49-tägigen prothesenfreien Intervall durchgeführt. Im Rahmen des Follow-ups kam es zu keinem Wiederauftreten einer Infektion.

4.5.3 Allgemeine Komplikation Fasttrack-Patienten

Eine 72-jährige Hüftpatientin erlitt bei der Reimplantation eine pertrochantäre Femurfraktur, die unmittelbar versorgt wurde.

Eine 71-jährige Hüftpatientin erlitt aufgrund eines AV-Block III° kurz nach der Explantation einen HerzKreislaufstillstand. Bei der gleichen Patientin kam es im Rahmen der Reimplantation zu einer Femurfissur, welche mit einer Cerclage versorgt wurde und unter sechs Wochen Teilbelastung zur Ausheilung gebracht wurde.

Bei einer 75-jährigen Kniepatientin brach im prothesenfreien Intervall femoral der mit Steinmann-Pins augmentierte Spacer aus. Die Fraktur wurde im Rahmen der Reimplantation der Knieendoprothese adressiert.

Eine 64-jährige Patientin entwickelte nach der Explantation der Knieendoprothese eine Sepsis. Intraoperativ konnte im Operationsgebiet *Staphylococcus simulans*, in der Blutkultur der Patientin jedoch der Erreger *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen werden.

4.5.4 Revisionen in der Fasttrack-Gruppe

In der Fasttrack-Gruppe gab es jeweils eine Revision aufgrund einer aseptischen und einer septischen Ursache. Ein 67-jähriger Hüftpatient entwickelte ein subkutanes Hämatom, sodass nach der Reimplantation eine Revision durchgeführt wurde. Anamnestisch war eine duale Thrombozytenaggregationshemmung aufgrund einer vorherigen Stentimplantation bekannt. Der Patient verstarb neun Monate nach erfolgter Wechseloperation aufgrund einer intrazerebralen Blutung. Bis zu diesem Zeitpunkt war er infektfrei.

Acht Monate nach Reimplantation erlitt ein 66-jähriger Patient einen erneuten PPI seines Kniegelenks. Der nachgewiesene Keim entsprach nicht dem initial bei der Explantation der Prothese vorliegenden, wenig virulenten *Staphylococcus epidermidis*. Es wurde ein hochvirulenter *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Vier Wochen zuvor war eine zahnärztliche Behandlung erfolgt und die Beschwerden waren zwei Wochen vor erneuter

Ergebnisse

Vorstellung aufgetreten bei vorher unauffälligem Verlauf und Schmerzfreiheit. Aufgrund der unterschiedlichen Erreger und des zeitlichen Zusammenhangs zur zahnärztlichen Behandlung wurde dieser Reinfekt nicht als persistent, sondern als neue, hämatogene Infektion klassifiziert und mittels Débridement und Inlaywechsel therapiert. Bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung sind keine Hinweise auf eine erneute Infektion aufgetreten.

5 Diskussion

Wir konnten erstmals zeigen, dass der zweizeitige Prothesenwechsel mit verkürztem Intervall von 17,9 Tagen ($SD \pm 5,8$) zu ähnlichen Ergebnissen führt wie der Wechsel mit einem Standardintervall von mehr als vier Wochen.

5.1 Vergleich der Gruppen

In den Kategorien Alter, ASA-Score und BMI konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der zeitliche Abstand zur Index-OP war im Mittel in den Gruppen ebenso nicht signifikant verschieden.

Eine Studie konnte zeigen, dass Abweichungen zwischen zwei zu vergleichenden Gruppen in den Kategorien Alter, ASA-Score und Geschlecht bei der Implantation von Hüft- und Knieendoprothesen maßgeblich für Variationen der Mortalität und des Auftretens von unerwünschten Ereignissen verantwortlich sind. Dem BMI wurde als Kovariate eine untergeordnete Wichtigkeit zugeordnet.¹³⁷ Die benannte Studie untersuchte primär implantierte Patienten, sodass eine Übertragung auf unsere Studie nur eingeschränkt möglich ist.

In der Geschlechterverteilung über die Gruppen lag ein Ungleichgewicht vor:

14 Patientinnen in der Slowtrack-Gruppe standen 10 Patientinnen in der Fasttrack-Gruppe gegenüber. Bei den männlichen Patienten war das Verhältnis 5 zu 9.

Einige Autoren konnten nachweisen, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für das Auftreten einer PPI ist.⁵⁷ Daraus könnte man folgern, dass die Fasttrack-Gruppe im Vergleich ein erhöhtes Risiko für einen erneuten Infekt, also einen negativen Bias aufwies. Da es in der Fasttrack-Gruppe nur zu einem hämatogenen PPI nach Wiederaufbau und zu keiner persistierenden Infektion kam, in der Slowtrack-Gruppe jedoch eine persistierende PPI auftrat, hatte dieser Bias offenbar keinen negativen Effekt auf das Outcome der Fasttrack-Patienten.

Andere Autoren konnten nachweisen, dass das Outcome der Hüftendoprothetik aufgrund der erhöhten Muskelmasse bei Männern besser ist.^{138,139} In der Slowtrack-Gruppe hatten 4 von insgesamt 5 männlichen Patienten Hüftendoprothesen, sodass das Verhältnis von männlichen und weiblichen Patientinnen in dieser Untergruppe nahezu ausgeglichen war. Der beschriebene Effekt ist folglich für unsere Gruppe vernachlässigbar.

Zwischen der Fast- und Slowtrack-Gruppe konnten bei den Parametern „Wechsel“ und „Intervall zwischen primärer Implantation und Reimplantation“ keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Bei „Anzahl der operativen Eingriffe“ gibt es eine statistische Tendenz, dass Slowtrack-Patienten im Mittel eine Operation mehr vor der Behandlung mit dem zweizeitigen Wechsel hatten. Revisionsoperationen erhöhen das Risiko einer PPI. Ob die Differenz von einer Operation zwischen beiden Gruppen zu einer signifikanten Erhöhung des PPI - Risikos in der Slowtrack-Gruppe führt, kann anhand der Literatur nicht mit Sicherheit gesagt werden.^{17,24,25,70}

5.2 Bewertung des therapeutischen Vorgehens

5.2.1 Antibiotikatherapie

Die Antibiotikatherapie im Rahmen von PPI ist weltweit uneinheitlich. Variationen liegen insbesondere in der Dauer der intravenösen Applikation, in der Gesamttherapiedauer, in dem zwischenzeitlichen Absetzen des Antibiotikums vor einer möglichen Punktion und in der Wahl der Pharmaka vor.^{14,18,32} Die Gesamtdauer der antiinfektiösen Therapie wird meist mit sechs bis zwölf Wochen angegeben.³² Andere Autoren empfehlen eine Differenzierung zwischen H-TEP und K-TEP mit Therapielängen von drei respektive sechs Monaten.¹⁴ Die Dauer der intravenösen Applikation beträgt in der Literatur zwei bis sechs Wochen.

In dieser Studie folgte in beiden Gruppen nach der Explantation und Reimplantation der Prothese eine 2- respektive 1-wöchige intravenöse Antibiotikatherapie. Eine Umstellung auf eine orale Gabe erfolgte jeweils im Anschluss an die intravenöse Gabe, sodass in der Summe eine mindestens 12-wöchige Therapie durchgeführt wurde.

Eine orale Gabe von Antibiotika wird als gleichwertig zu einer intravenösen Anwendung angesehen, sofern die Bioverfügbarkeit vergleichbar ist.¹³ Außerdem ergibt sich aus einer frühen oralen Applikation ein verbesserter Patientenkomfort, ein geringerer Arbeitsaufwand für das Pflegepersonal, eine mögliche frühere Entlassung und damit Kostenersparnisse.^{13,140} Eine nicht randomisierte retrospektive Studie zeigte, dass auch

bei einer Verkürzung der Therapie auf 6 Wochen kein Unterschied im Therapieerfolg zu einer 12 Wochen andauernden Therapie festzustellen war.¹²⁷ Hsieh et al. verglichen 2009 in dieser Studie zweizeitig gewechselte Hüftprothesen mit Antibiotika versetzten Spacern im prothesenfreien Intervall. Die Intervalllänge betrug bei beiden Gruppen rund 90 Tage. Nach Explantation wurden Antibiotika entweder eine Woche intravenös oder 4 - 6 Wochen intravenös mit sich jeweils anschließender oraler Umstellung appliziert. Bei Reimplantation erhielten beide Gruppen drei Tage i.v.-Antibiotikatherapie. Das Outcome der zwei Gruppen unterschied sich nicht. Eine Verkürzung der Applikationsdauer von Antibiotika scheint also ohne Abstriche in der Behandlungsqualität möglich.

Die Gruppe um Hsieh et al. setzte allerdings mit Antibiotika versetzte Spacer ein.¹⁴¹ Durch unseren Verzicht auf einen Einsatz von Spacern beim zweizeitigen Wechsel von Hüftendoprothesen ist eine lokale Antibiotikaanwendung in unserem Therapiemodell bei diesen Patienten nicht enthalten. In unserer Studie kamen biofilmaktive Antibiotika während des prothesenfreien Intervalls nicht zur Anwendung, es gab keine Monotherapie mit Rifampicin und für den Therapiebeginn wurden trockene Wundverhältnisse abgewartet, um das Risiko einer Ausbildung von Resistenzen zu verringern.^{70,71,124} Aus der Verkürzung des prothesenfreien Intervalls resultierte für die Patienten der Fasttrack-Gruppe unter Beachtung der genannten Punkte eine längere Therapiedauer mit biofilmaktiven Pharmaka.

Eine von einigen Autoren praktizierte Unterbrechung der antibiotischen Therapie zur Synovialaspiration vor Reimplantation der Endoprothese wurde aufgrund fehlender Evidenz nicht durchgeführt.^{13,32,82,107,108} Eine Unterbrechung der Antibiotikatherapie und Punktion des Gelenks birgt die Gefahr, das Ergebnis der Therapie zu gefährden, ohne dass bei einer Sensitivität von 13 % ein entscheidender diagnostischer Mehrwehrt geschaffen wäre.⁸² Als ursächlich für die geringe Sensitivität wird zum einen die vorhergehende Antibiotikatherapie angesehen. Es wird angenommen, dass für eine gewisse Zeit nach dem Absetzen das Bakterienwachstum noch supprimiert wird. Zum anderen liegt durch die Ausbildung eines Biofilms eine deutlich geringere Anzahl von planktonischen Bakterien vor, welche bei einer Punktion aspiriert werden könnten.^{74,82}

Die Reimplantation der Endoprothese erfolgt in ein eventuell noch nicht vollständig steriles Operationsgebiet.¹¹⁸ Ein Antibiotikum muss demnach ggf. Bakterien eradizieren, die bereits einen unreifen Biofilm auf der Prothesenoberfläche ausgebildet haben könnten.¹⁴ Die Dauer der Antibiotikatherapie in der Fasttrack-Gruppe vor Reimplantation

war kürzer, sodass anzunehmen war, dass hier häufiger ein Nachweis von Bakterien gelänge und die Therapie der PPI nur kurativ sein könne, sofern für den jeweiligen Erreger biofilmaktive Substanzen zur Verfügung stünden. Daher erfolgte der grundsätzliche Ausschluss von Patienten mit Problemkeimen wie Enterokokken, *Candida* spp., Rifampicin-resistenten Staphylokokken und Fluorchinolon-resistenten gramnegativen Bakterien. Gegen diese Erreger sind zur Zeit noch keine biofilmaktiven Antibiotika verfügbar.¹⁴ Interessanterweise waren in unserer Studie sowohl in der Fasttrack- als auch in der Slowtrack-Gruppe 21 % der mikrobiologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Reimplantation auffällig.

5.2.2 Operative Therapie

Die operative Therapie umfasste bei beiden Gruppen die vollständige Explantation der infizierten Prothesen und des Fremdmaterials sowie Débridement nach Explantation und vor Reimplantation.

Die operative Entfernung der Prothesen und allen Materials mit stabilem Biofilm entspricht dem Stand der Wissenschaft.^{14,18} Durch die Explantation der Prothese und das zweimalige Débridement kann die Keimbelastung deutlich reduziert werden.¹¹⁸ Dies unterscheidet das zweizeitige Therapiemodell von einem einzeitigen Wechsel. Bei Letzterem ist nur ein einmaliges Débridement möglich. Zudem zieht ein einzeitiger Wechsel einer Hüftendoprothese standardmäßig eine Versorgung mit einer zementierten Prothese nach sich.¹⁴² Erneute Wechseloperationen werden dadurch erschwert, was insbesondere bei jüngeren Patienten relevant ist.⁸

Die Implantation eines Spacers bei explantierten Kniepatienten ist der weltweite Standard und wurde bei den Kniepatienten in unserer Studie durchgeführt.³² Die Entscheidung, auf einen Spacer bei Patienten mit Girdlestonesituation zu verzichten, ergab sich aus allgemeinen und speziell auf das Studiendesign bezogenen Überlegungen:

Die Implantation eines Spacers verbessert im Fall von Hüftendoprothesen die Funktion im prothesenfreien Intervall, geht aber mit der Gefahr von Zementabrieb, Spacer-induzierten Frakturen, Bruch des Spacers mit Ausweitung des operativen Eingriffs sowie durch Luxationen verursachte Schäden am Acetabulum einher.^{32,70,122}

Eine substantielle Erweiterung des Eingriffs im Sinne einer Osteotomie des Femurschafts zur Bergung der Spacerfragmente mit entsprechenden negativen Folgen für den Patienten kann aus einem Spacerbruch resultieren.^{70,122}

Eine Spacerimplantation wird vor allem bei Patienten mit sehr langen Intervallen empfohlen.³² Bei Anwendung des Fasttrackschemas ist der Patient nur eine kurze Zeit ohne Prothese, sodass eine Versorgung mit einem Spacer nicht Teil des Behandlungsplans ist. Eine exklusive Behandlung der Slowtrack-Patienten mit einem Spacer stünde im Widerspruch zum Ziel vergleichbare Behandlungsbedingungen in beiden Gruppen sicherzustellen. Eine signifikante Verbesserung des langfristigen, funktionellen Outcomes bei Hüftpatienten aufgrund der Implantation von Spacern im prothesenfreien Intervall wurde bis dato nicht nachgewiesen.³²

5.3 Vergleich des kurzen und langen Intervalls

Die Intervalle in unserer Studie für die Slowtrack-Gruppe von 67,7 Tagen (SD \pm 37,0) und für die Fasttrack-Gruppe 17,9 Tagen (SD \pm 5,8) waren hochsignifikant ($p < 0,001$) verschieden.

In der Literatur schwanken die Zeitangaben von zwei Wochen bis hin zu mehreren Monaten.^{14,18,32} Eine optimale Länge für ein prothesenfreies Intervall konnte bis dato nicht identifiziert werden. Der gerade im nordamerikanischen Raum am häufigsten durchgeführte Standard umfasst eine 4- bis 6-wöchige intravenöse Antibiotikatherapie mit anschließender 2- bis 8-wöchiger Unterbrechung der antimikrobiellen Therapie zur Synovialaspiration.^{13,18,32} Das prothesenfreie Intervall umfasst somit im Regelfall 6 bis 14 Wochen bei möglicher Verlängerung auf mehrere Monate.¹⁸

Wir konnten die Zeit zwischen Explantation und Reimplantation in beiden Gruppen dadurch verkürzen, dass die Antibiotikatherapie nicht unterbrochen und keine Synovialaspiration durchgeführt wurde.^{32,71,82} Die Intervalllänge wird üblicherweise anhand klinischer Symptome und Verlauf des CRP-Werts und der BSG abgeschätzt.¹⁰⁹ Grenzwerte der genannten Entzündungsparameter, die zur Entscheidungsfindung über den Zeitpunkt einer Reimplantation beitragen könnten, sind nicht bekannt.¹¹⁰ Die Intervalllänge und der Zeitpunkt der Reimplantation wurde in unserer Studie ebenso anhand genannter Kriterien festgelegt.

5.3.1 Outcome

Das Intervall der Fasttrack-Gruppe war im Mittel rund 2,5 Wochen lang und damit deutlich kürzer als der aktuelle Standard von mindestens 4 Wochen. Ähnlich kurze Intervalle wurden bereits 2004 von Zimmerli et al. beschrieben. Wenige Autoren haben Daten zur Anwendung von derart kurzen Intervallen veröffentlicht – ein Vergleich stand bisher aus.¹¹²⁻¹¹⁴ Der Mittelwert des prothesenfreien Intervalls in der Slowtrack-Gruppe der hier untersuchten Patienten lag bei ca. 8,5 Wochen und ist repräsentativ für den Goldstandard. Ein Pausieren der Antibiotikatherapie wurde aufgrund mangelnder Sensitivität der Punktion in beiden Gruppen nicht durchgeführt.⁸²

Das kurze Intervall schließt die Möglichkeit einer Reimplantation in einen nicht komplett bakterienfreien Situs mit ein.¹¹⁸ Das Konzept der Implantation einer Prothese in ein noch nicht vollständig steriles Prothesenbett ist jedoch nicht neu.¹⁴ Auch im Rahmen des einzeitigen Wechsels ist dieser Ansatz seit langem zur Anwendung gekommen.¹¹⁸

Ein Review, welches die Eradikation der Infektionen von einzeitig und zweizeitig gewechselten Knie-TEPs der Jahre 1996 bis 2011 untersucht hat, ermittelte Erfolgsquoten von 81,9 % und 89,8 %.¹⁴³ In diesem Zusammenhang gilt es jedoch zu beachten, dass vor 2004 (Zimmerli et al.) die gezielte Adressierung des Biofilms bei der Therapie der PPI nicht publiziert war und bis heute nur teilweise Anwendung findet.^{14,18} Ein anderes Review aus dem Jahr 2015 ermittelte bei einzeitig und zweizeitig gewechselten Hüft- und Knie-Totalendoprothesen Reinfektionsraten von 8,2 % respektive 7,9 %. Die Intervalllänge betrug beim zweizeitigen Wechsel 2,7 Monate. Ein signifikanter Unterschied war nicht messbar.¹⁰⁵

In unserer Studie haben wir zur Messung des funktionellen Outcomes die ROM und spezifische Funktionsscores (HHS und KSS) bestimmt. Weiterhin erfassten wir das Schmerzniveau in Ruhe und Bewegung der betroffenen Extremität mittels VAS. Das Follow-up erfolgte wenigstens für 32 Monate, im Mittel betrug es 39,5 Monate (SD $\pm 5,3$). Bei der Erhebung der Werte konnten mit einer Ausnahme zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Patienten der Fast- und Slowtrack-Gruppe festgestellt werden. Nur die Scores des HHS waren zum Zeitpunkt der Entlassung nach Reimplantation in der Fasttrack-Gruppe signifikant besser als in der Slowtrack-Gruppe ($p = 0,008$). Wenn man das durchschnittliche prothesenfreie Intervall der Slowtrack-Gruppe mit dem der Fasttrack-Gruppe vergleicht, wäre es vorstellbar, dass aufgrund kürzerer Einschränkungen in der Mobilität muskuläre Degenerationsprozesse und

Weichteilvernarbungen geringer vorangeschritten sind. Ein Einfluss des hausinternen Standards, welcher bei zweizeitigen Wechseln von Hüftendoprothesen die Schaffung einer Girdlestonesituation vorsieht, könnte sich gerade bei langen Intervallen negativ auf die postoperative Hüftfunktion auswirken.³² Untersuchungen von Preininger et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Masse der Hüftmuskulatur mit einem verbesserten Outcome einhergeht.¹³⁸ In der gesamten Studiengruppe gab es nur eine persistierende PPI bei einer Patientin, die mit langem Intervall operiert worden war. Bei einem Patienten mit einer K-TEP aus der Fasttrack-Gruppe trat ein hämatogener Infekt mit *Staphylococcus aureus* nach einer zahnärztlichen Behandlung auf. Bei der Explantation der Prothese war hingegen ein methicillin-sensibler *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen worden. Aufgrund des Erregerwechsels, des für eine hämatogene PPI typischen Erregers und der klaren zeitlichen Korrelation zu dem zuvor erfolgten dentalen Eingriff wurde dies als neuer hämatogener Infekt und nicht als persistierender Infekt gewertet und erfolgreich unter Prothesenerhalt behandelt.

Zusammenfassend erreichten wir in beiden Gruppen bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bezüglich der Infektfreiheit eine Erfolgsquote von 100 % in der Fasttrack- und von 95 % in der Slowtrack-Gruppe.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der von De Man et al. erzielten Infektfreiheit von 98 %.¹¹² Diese Gruppe verwendete ebenfalls das Antibiotikaschema von Zimmerli et al. In der Studie von De Man wurde allerdings nicht zwischen kurzem und langem Intervall differenziert. Die Studiengruppe setzte sich aus Patienten mit kurzem (3 – 5 Wochen) und langem Intervall (6 – 8 Wochen) bei Vorliegen von Problemkeimen zusammen. Der genaue Anteil von nach langem und kurzem Intervall reimplantierten Patienten wurde nicht veröffentlicht. In einer Fallstudie von 2016 behandelte Hochreiter et al. zwei infizierte Knie-TEP erfolgreich mit Intervallen von einer Länge von drei und vier Wochen.¹¹³

Erhart et al. stellten in einer Studie mit Intervalllängen von 36 bis 300 Tagen eine Assoziation von kürzeren Intervallen mit einem besseren Outcome gemessen anhand des HHS fest.¹¹⁴

Sehr lange Intervalle von über einem halben Jahr im Rahmen zweizeitiger Wechsel scheinen hingegen mit einer erhöhten Mortalität einherzugehen. Hier muss jedoch immer der Bias mit berücksichtigt werden, dass diese Patienten oft multimorbide Patienten sind, die aufgrund internistischer oder auch lokaler Weichteilprobleme nicht eine Reimplantation nach Standardintervall erhalten.

Mortalitätsraten von 7 % binnen 90 Tagen nach Reimplantation und 25,7 % innerhalb einer Nachuntersuchungszeit von zwei Jahren werden in der Literatur für Patienten mit zweizeitigem Wechsel genannt.^{144,145}

In der Fasttrack- und der Slowtrack-Gruppe unserer Studie verstarb jeweils ein Patient mit Intervalllängen von 27 und 41 Tagen. Ob eine Verkürzung der Intervalllänge einen positiven Effekt auf die Mortalität hat, kann anhand dieser Studie nicht mit Sicherheit ermittelt werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine Verkürzung des Intervalls mit einer Reduzierung von Komplikationen, die durch die Immobilität verursacht werden, einhergeht. Perspektivisch muss im Rahmen von randomisierten kontrollierten Multicenterstudien die optimale Intervalllänge und deren Einfluss auf Morbidität und Mortalität untersucht werden.

5.3.2 Infektiologie

Erregerspektrum

In der Literatur wird die Häufigkeit von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) als Ursache für PPI mit 30 - 43 % angegeben. Bezogen auf die Gesamtzahl aller nachgewiesenen Bakterienstämme machten KNS in der Fasttrack-Gruppe rund 81 % und in der Slowtrack-Gruppe rund 67 % aller ursächlichen Keime aus. Hochvirulente *Staphylococcus-aureus*-Bakterien konnten bei 11 % der Fasttrack- und 16 % der Slowtrack-Patienten isoliert werden. Dies liegt knapp unterhalb respektive innerhalb der üblicherweise beschriebenen Werte von 12 – 23 %.^{14,59-61}

Ein Grund für den häufigen Nachweis von KNS liegt im Studiendesign, das Frühinfekte und frühe hämatogene Infekte, welche meist von hochvirulenten Bakterien verursacht werden, ausschließt. Zudem nutzt das Centrum für Muskuloskeletale Medizin die Sonikation, die gerade für schwer nachweisbare KNS bei low-grade Infekten ein sensitives Nachweisverfahren darstellt. In unserer Studie wurden KNS in zwei Fällen nur aufgrund der Sonikation nachgewiesen.

Die Sonikation wurde erst 2007 etabliert, stellt damit eine recht junge Nachweismethode dar und wird (noch) nicht in allen Kliniken angewandt.⁸³ Ein weltweites Ansteigen der Anzahl an PPI mit KNS aufgrund der zunehmend flächendeckenden Anwendung verbesserter Nachweismethoden ist denkbar.

In der Gruppe der Fasttrack-Patienten sind fünf Fälle (einer in der Slowtrack-Gruppe) von kulturnegativen PPI dokumentiert. Dies entspricht 26 % der Proben der Fasttrack-Gruppe. Die Häufigkeit der kulturnegativen Proben wird in der Literatur mit bis zu 35 % angegeben und mit vorhergehender Antibiotikatherapie und chirurgischen Interventionen in Verbindung gebracht.^{109,146}

Die Anzahl der Voroperationen lag bei betroffenen Patienten im Durchschnitt bei 3,0 (SD $\pm 1,7$). Ein Patient, der 26 vorherige Eingriffe hatte, ist nicht in die Berechnung mit eingeflossen und wurde als Ausreißer definiert. Verglichen mit der durchschnittlichen Anzahl von 2,3 (SD $\pm 1,5$) Voroperationen bei allen untersuchten Patienten ist dieser Wert bei den kulturnegativen Patienten zwar höher, jedoch nicht signifikant.

Kulturnegative Patienten zeigen zwar klinische Zeichen (persistierende Schmerzen, ggf. Lockerung), die auch bei einer PPI vorgefunden werden können, es ist aber mit den Standardverfahren kein Erreger isolierbar.

Bei den sechs Patienten in unserer Studie mit kulturnegativen Proben wurde der Nachweis einer PPI anhand des Vorliegens von makroskopischen Kriterien (u.a. Abszess, Empyem, Osteomyelitis) und einer Histologie vom Infektyp vorgenommen. Persistierende Entzündungsparameter und andauernde Schmerzen waren ebenso oft vorhanden.

Einige Autoren empfehlen in solchen Situationen die Erweiterung der Diagnostik um Multiplex-PCR und die Bebrütung von Sonikat in Blutkulturflaschen, da beide Verfahren eine höhere Sensitivität auch bei vorheriger Antibiotikatherapie aufweisen.^{21,22} Für den behandelnden Arzt ergibt sich das Problem, dass kein Resistogramm erstellt werden kann. Eine resistenzgerechte Antibiotikatherapie ist somit nicht möglich und es kann lediglich kalkuliert therapiert werden. Interessanterweise konnte eine erhöhte Rate an Reinfekten in einer Single-Center-Studie nicht belegt werden, sondern eine leicht erhöhte Heilungsrate wurde erzielt.¹⁴⁶

Mikrobiologie, Histologie und Entzündungsparameter

Bei 13 Patienten mit kurzem Intervall und 7 Patienten mit langem Intervall waren bei den bei Reimplantation entnommenen Biopsien periprotektische Membranen vom Typ II (infektiös) und III (gemischt) nach Krenn und Morawietz nachweisbar. Histologisch konnte also in diesen Fällen ein entzündliches Geschehen nachgewiesen werden.

Eine höhere Anzahl der entzündlichen Membranen in der Fasttrack-Gruppe entspricht unseren Erwartungen. Trotz des langen Intervalls waren in der Slowtrack-Gruppe noch in 37 % der Fälle entzündliche Membranen nachweisbar. Entzündliche histologische Alterationen scheinen also bei gewissen Patienten trotz erfolgter Therapie und fehlendem mikrobiologischem Erregernachweis relativ lange fortzubestehen. Aufgrund einer recht hohen Wahrscheinlichkeit einer falsch positiven Histologie nach Wiederaufbau wird diese in diesem Zusammenhang am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie nicht mehr durchgeführt.

Die Prüfung der Intervalllänge ergab keinen signifikanten Unterschied (s. 4.3.3) zwischen histologisch auffälligen und unauffälligen Patienten sowohl in der Fasttrack-Gruppe (16,8 Tage (SD \pm 6,3) versus 22,0 Tage (SD \pm 3,1)) als auch in der Slowtrack-Gruppe (62,0 Tage (SD \pm 14,3) versus 59,2 Tage (SD \pm 19,0)).

Eine im Vergleich zu den anderen Slowtrack-Patienten kürzere Intervalllänge scheint demnach als Erklärung auszuschneiden. Eine patientenabhängige Variation in der Rückbildung der entzündlichen Gewebeveränderungen ist eine mögliche Interpretation. Bei der Betrachtung der CRP-Werte war auffällig, dass die Fasttrack-Patienten vor der Reimplantation höhere Konzentrationen des C-reaktiven Proteins aufwiesen ($p = 0,05$), was angesichts der kurz zuvor durchgeführten Explantation auch plausibel ist. In der Literatur wird beschrieben, dass es einige Wochen dauert, bis die CRP-Werte nach einer operativen Intervention wieder sinken.⁷⁵

Betrachtet man die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen, so ist auffällig, dass insgesamt in 21 % der Fälle bei Reimplantation kein steriler Situs vorlag und Bakterien isoliert werden konnten. Die Anzahl der positiven Nachweise war in beiden Gruppen identisch. Insgesamt entfielen auf H-TEP und K-TEP jeweils vier Fälle. Von den acht mikrobiologisch positiven Patienten hatte nur eine Patientin der Slowtrack-Gruppe einen persistierenden Infekt.

Unsere Beobachtungen ähneln den Ergebnissen anderer Autoren, die beispielsweise bei 97 Reimplantationen von Knie- und Hüftendoprothesen bei fünf mikrobiologisch positiven Patienten nur einen Fall einer manifesten Infektion beschrieben haben.¹⁴⁷ Positive mikrobiologische Proben bei der Reimplantation scheinen nur selten mit einer klinischen Manifestation einer PPI verbunden sein.⁶⁵ Eine Grundlage für das Fasttrack-Schema ist die Hypothese, dass eine kurative Therapie in einem nicht komplett sterilen Prothesenbett ähnlich wie beim einzeitigen Wechsel möglich ist. Die vorherige

antibiotische Therapie verringert zudem die Sensitivität der Nachweismethoden zum Zeitpunkt der Reimplantation.^{21,22} Eine höhere Anzahl von bei Reimplantation mikrobiologisch positiven Patienten mit falsch negativer Testung ist anzunehmen.

5.3.3 Perioperative Parameter und sozioökonomische Betrachtung

In unserer Studie waren die Zeit der Hospitalisierung und die Zeit auf der Intensivstation der Patienten beider Gruppen nicht signifikant verschieden. Im Median lagen diese bei 26 (Range 22 - 57) Tagen Hospitalisierungs- respektive 0,5 Tagen (Range 0 - 2) Intensivzeit. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass Patienten der Fasttrack-Gruppe die gesamte Zeit bis zur Reimplantation und damit auch das gesamte prothesenfreie Intervall stationär waren. Eine erneute Anfahrt der oft von überregional angereisten Patienten und eine zweite Aufnahme mit dem entsprechenden zeitlichen und bürokratischen Aufwand entfielen.

Die Notwendigkeit einer häuslichen oder anderweitigen externen Pflege bestand zu keiner Zeit. Im prothesenfreien Intervall wurde 24 Stunden am Tag eine Betreuung durch auf PPI spezialisiertes pflegerisches, physiotherapeutisches und ärztliches Personal gewährleistet. Etwaige Komplikationen konnten so schnell erkannt und behoben werden. Nach dem Krankenhausaufenthalt schloss sich direkt eine Anschlussheilbehandlung an. Eine Rückkehr ins häusliche Umfeld erfolgte erst, nachdem der Patient bereits für mehrere Wochen unter professioneller Anleitung muskuläre und koordinative Übungen durchgeführt hatte.

Slowtrack-Patienten unserer Studienkohorte hingegen wurden aus dem Krankenhaus entlassen, sobald die intravenöse Therapie nach zwei Wochen abgeschlossen war. Aufgrund der funktionellen Einschränkungen im Intervall wird so im Rahmen des Standardverfahrens eine für den Patienten prekäre Situation geschaffen. Sind in der Häuslichkeit die entsprechenden baulichen Voraussetzungen oder die Möglichkeit einer Versorgung durch das soziale Umfeld nicht gegeben, muss das Sozialsystem dies abfangen. In unserer Studie wurde die Hilfsbedürftigkeit von Freunden und Bekannten bei 11 der 19 Slowtrack-Patienten kompensiert. Anders als in der Fasttrack-Gruppe erfolgte die Betreuung bei diesen Patienten im Intervall demnach nicht durch hochspezialisierte Fachkräfte, sondern durch Laien. Bei 8 Patienten überstieg die Pflegebedürftigkeit die vorhandenen Ressourcen. Eine Unterbringung in geriatrischen

Einrichtungen wurde nötig. In Summe verbrachten die Slowtrack-Patienten 231 Tage dort. Im schlechtesten Fall stieg die Anzahl der in Pflege verbrachten Tage proportional zur Intervalllänge. Patienten mussten ihr häusliches Umfeld für Wochen verlassen und Zeit an ihnen ungewohnten Orten verbringen. Gerade für ältere Patienten kann dies eine ausgeprägte psychosoziale Belastung durch mehrfachen Wechsel des Umfelds und der Bezugspersonen darstellen.

5.3.4 Gesundheitsökonomische Evaluation

Die Kosten für die Behandlung einer PPI sind im Durchschnitt dreimal so hoch wie bei einer komplikationsfreien Primärimplantation.¹⁵ Infizierte Knie- und Hüfttotalendoprothesen ziehen Behandlungskosten von rund 25.000 € respektive rund 29.000 € pro Fall nach sich.^{16,148} Durch das DRG-System werden diese Kosten jedoch nur unvollständig abgedeckt, sodass pro Fall bei einer Hüft-TEP ein Defizit von 8585€ und bei einer Knie-TEP ein Defizit von 1638€ entsteht.¹⁴⁹ In die Berechnung fließen Aufwendungen für die im Krankenhaus in Anspruch genommenen Behandlungen ein. Zusätzlich ergeben sich weitere gesamtgesellschaftliche Kosten durch die funktionellen Einbußen, die ein Patient durch die Behandlung der PPI mit einem zweizeitigen Wechsel erleidet. Diese Kosten sind in den genannten Beträgen nicht abgebildet und verringern sich durch die Anwendung des kurzen Intervalls. Patienten besitzen schneller eine funktionsfähige Prothese. Für Berufstätige kann sich daraus eine zeitnahe Wiedereingliederung ins Berufsleben ergeben. Lohnfortzahlungen werden für eine kürzere Dauer bezogen. Ältere Patienten sind ggf. nicht auf die Unterbringung in einer geriatrischen Einrichtung angewiesen.

Das kurze Intervall ist noch nicht im DRG-Katalog abgebildet.⁷⁰ Die Durchführung des kurzen Intervalls ist für die Kliniken nicht abrechenbar und in der Praxis daher aus ökonomischen Beweggründen nur unter finanziellen Einbußen durchführbar. Für Kliniken, die nach dem Fasttrack-Schema Patienten versorgen, ergibt sich eine Reduktion der DRG von 8498 € pro Patient.¹¹⁶ Eine Überarbeitung des Katalogs scheint daher nötig, sodass die monetären Vorteile für die Patienten, Gesundheits- und Sozialsysteme keine finanziellen Einbußen für Kliniken nach sich ziehen.

5.4 Limitationen der Arbeit

Die Arbeit hat einige Limitationen. Zunächst wurde die Studie nur an einem Zentrum durchgeführt. Die 38 Studienteilnehmer stellen die bisher größte Kohorte dar, die für einen Vergleich der Verwendung eines kurzen und eines langen Intervalls herangezogen wurde, diese ist aber wegen des monozentrischen Designs naturgemäß klein. Um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen und graduelle Unterschiede abbilden zu können, ist eine größere Gruppe von Vorteil. Außerdem werden Ausreißer bei größeren Fallzahlen besser ausgeglichen. Ferner ermöglicht eine größere Fallzahl einen besseren Schluss auf die in der Grundgesamtheit geltenden Verhältnisse.

Die Studiengruppen sind gegeneinander weitestgehend homogen. Bei der Verteilung der Geschlechter und der Anzahl der Voroperationen gab es jedoch ein Ungleichgewicht. 14 weiblichen und nur 5 männlichen Patienten in der Slowtrack-Gruppe stand eine ausgeglichene Verteilung der Geschlechter in der Fasttrack-Gruppe gegenüber. Das männliche Geschlecht ist ein Risikofaktor für eine PPI, wirkt sich gleichzeitig jedoch positiv auf das Outcome aus.^{57,138,139} Slowtrack-Patienten haben folglich ein geringeres Risiko einer PPI und schlechtere Voraussetzungen ein ähnlich gutes Outcome zu erzielen. Beim Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen in der Kategorie der Voroperationen liegt die Differenz dieser bei ca. einer Operation (Fasttrack: 2,1 (SD $\pm 1,4$) vs. Slowtrack 3,1 (SD $\pm 1,7$)). Inwieweit dies Auswirkungen auf die Rate der Reinfektionen und das Outcome hat, kann durch die Literatur nicht abschließend geklärt werden.^{17,24,25,70}

Eine weitere Limitation der Arbeit ist, dass eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde. Die Patienten wurden in zwei Blöcken operiert, wodurch ein Einschlussbias vermieden wurde. Ein Randomisierungslevel wurde allerdings damit nicht erreicht.

Durch das Verzichten auf die Implantation von Spacern in der Gruppe der Patienten mit Hüftendoprothesen könnten die negativen Folgen eines langen Intervalls wie die Verkürzung der Muskulatur stärker ausgeprägt gewesen sein als das bei einer Spacerimplantation der Fall gewesen wäre.

5.5 Schlussfolgerung

Wir konnten in dieser Studie erstmals zeigen, dass die Anwendung eines prothesenfreien Intervalls von im Schnitt 18 Tagen bei standardisierter operativer und biofilmaktiver Antibiotikatherapie bei einem Follow-up-Zeitraum von mindestens 32 Monaten gleichwertig zu dem Standardintervall von mindestens 28 Tagen ist. Bei dem primären Endpunkt „Inzidenz der Reinfekte“ sowie den sekundären Endpunkten „funktionelles Outcome“, „Schmerzfreiheit“ und „Hospitalisierungszeit“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Nachteile des Fasttrack-Schemas gegenüber dem langen Intervall von durchschnittlich 67 Tagen. Die Funktion der reimplantierten Hüftendoprothesen direkt nach der Reimplantation ist in der Fasttrack-Gruppe sogar besser als die der Slowtrack-Gruppe. Eine Anwendung des kurzen Intervalls bei entsprechender Indikation resultiert in Kostenersparnissen für die Sozialsysteme und einer Reduktion der psychosozialen Belastung der Patienten aufgrund schneller wieder funktionsfähiger Gelenkfunktion. Eine Abbildung des Fasttrack-Schemas im DRG-Katalog ist notwendig, damit sukzessive eine flächendeckende Anwendung des kurzen Intervalls bei zweizeitigen Prothesenwechseln ohne finanzielle Einbußen für die Kliniken realisiert werden kann.

5.6 Ausblick

Die Fortführung der vorliegenden Arbeit als multizentrische, prospektive und randomisierte Studie hat im April 2016 begonnen und soll bis März 2019 fertiggestellt werden. Perspektivisch scheint eine Etablierung des Fasttrack-Schemas neben dem Slowtrack-Schema bei entsprechender Indikation wahrscheinlich. Durch die Akquise von umfangreichen Daten zu dem hochkomplexen Krankheitsbild der periprothetischen Infektionen und ihrer Behandlung ist eine intensive statistische Aufarbeitung dieser Thematik möglich. Die konsekutive Erstellung von internationalen Leitlinien zum Umgang mit periprothetischen Infektionen anhand von evidenzbasierter Medizin und eine Abkehr von „Expertenmeinungen“ als Grundlage der Entscheidungsfindung muss das Ziel sein.

6 Literaturverzeichnis

1. OECD. Health at a Glance 2015: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2015:172-3 doi:http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en.
2. Destatis. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Statistisches Bundesamt 2017:72. (Accessed 29.05.2018 at https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/FallpauschalenKrankenhaus2120640167004.pdf?__blob=publicationFile).
3. OECD. Health at a Glance 2017: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2017:114, 78. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en.
4. Destatis. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller). Bundesamt für Statistik; 2017:21 (Accessed 9.05.2018 at https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401167014.pdf?__blob=publicationFile).
5. Destatis. Demografischer Wandel in Deutschland: Auswirkungen auf Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige. Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2010:5,6, 14-20. (Accessed 9.05.2018 at https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/DemografischerWandel/KrankenhausbehandlungPflegebeduerftige5871102109004.pdf?__blob=publicationFile).
6. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clinical orthopaedics and related research 2008;466:1710-5.
7. Kurtz SM, Lau E, Ong K, Zhao K, Kelly M, Bozic KJ. Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030. Clinical orthopaedics and related research 2009;467:2606-12.
8. Kärrholm J LH, Malchau H, Mohaddes M, Rogmark C, Rolfson O. The Swedish Hip Arthroplasty Register: Annual Report 2015. Ola Rolfson; 2015:93-112. DOI: 10.18158/rJfXCYKqZ.
9. Matziolis G. Strategien zur Optimierung der Behandlungsergebnisse des Endoprothetischen Gelenkersatzes. Berlin: Humboldt Universität zu Berlin; 2007.
10. Dy CJ, Bozic KJ, Pan TJ, Wright TM, Padgett DE, Lyman S. Risk factors for early revision after total hip arthroplasty. Arthritis care & research 2013;66(6):907-15.
11. Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented

primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta orthopaedica* 2006;77:351-8.

12. Garellick G KJ, Lindahl H, Malchau H, Rogmark C, Rolfson O. Annual Report 2013. Swedish Hip Arthroplasty Register; 2013:DOI: 10.18158/r19pr-A0b.

13. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet* (London, England) 2015;387(10016):386–94.

14. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *The New England journal of medicine* 2004;351:1645-54.

15. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *The Journal of arthroplasty* 2012;27:61-5.e1.

16. Haenle M, Skripitz C, Mittelmeier W, Skripitz R. [Economic impact of infected total hip arthroplasty in the German diagnosis-related groups system]. *Der Orthopade* 2012;41:467-76.

17. Perka C, Haas N. [Periprosthetic infection]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2011;82:218-26.

18. Osmon D. R., Berbari E. F., Berendt A. R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J. M. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56:e1-e25.

19. Trampuz A, Borens O. Periprothetische Gelenkinfektion. *CeraNews: CeramTec GmbH*; 2014:3-5. (Accessed 10.2.2015, at https://www.ceramtec.com/files/mt_ceranews_4_01_de.pdf).

20. Dale H, Hallan G, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta orthopaedica* 2009;80:639-45.

21. Portillo ME, Salvado M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, Martinez S, Perez-Prieto D, Horcajada JP, Puig-Verdie L. Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology* 2015;53:1622-7.

22. Portillo ME, Salvado M, Sorli L, Alier A, Martinez S, Trampuz A, Gomez J, Puig L, Horcajada JP. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *The Journal of infection* 2012;65:541-8.

23. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, Pedersen AB, Karrholm J, Garellick G, Pulkkinen P, Eskelinen A, Makela K, Engesaeter LB. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica* 2012;83:449-58.

24. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, Karrholm J, Garellick G, Havelin LI, Furnes O, Malchau H, Lau E. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2007;89 Suppl 3:144-51.

25. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 2004;35-9.
26. Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2- to 12-year experience. *Clinical orthopaedics and related research* 2005;125-31.
27. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88:2487-500.
28. Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, el Bitar Y, Saleh KJ. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach: AAOS exhibit selection. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2013;95:e50.
29. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clinical orthopaedics and related research* 2001;15-23.
30. Destatis. Jeder zweite Erwachsene in Deutschland hat Übergewicht. Statistisches Bundesamt; 2014;1,2. (Accessed 12.12.2014 at https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen//11/PD14_386_239pdf.pdf?__blob=publicationFile).
31. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *The Journal of arthroplasty* 2005;20:46-50.
32. Parvizi J, Gehrke T. International consensus on periprosthetic joint infection: let cumulative wisdom be a guide. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2014;96:441.
33. Jibodh SR, Gurkan I, Wenz JF. In-hospital outcome and resource use in hip arthroplasty: influence of body mass. *Orthopedics* 2004;27:594-601.
34. Sadr Azodi O, Bellocco R, Eriksson K, Adami J. The impact of tobacco use and body mass index on the length of stay in hospital and the risk of post-operative complications among patients undergoing total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2006;88:1316-20.
35. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2001;83:691-5.
36. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *Journal of diabetes science and technology* 2011;5:412-8.

37. Marchant MH, Jr., Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2009;91:1621-9.
38. Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, Mabry T, Steckelberg J, Thompson R. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2012;33:774-81.
39. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
40. Thorsness RJ, Hammert WC. Perioperative management of rheumatoid medications. *J Hand Surg Am* 2012;37:1928-31.
41. Salem M, Tainsh RE, Jr., Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Annals of surgery* 1994;219:416-25.
42. Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1983;65:1256-65.
43. Jupiter JB, Karchmer AW, Lowell JD, Harris WH. Total hip arthroplasty in the treatment of adult hips with current or quiescent sepsis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1981;63:194-200.
44. Cruess RL, Bickel WS, vonKessler KL. Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. *Clinical orthopaedics and related research* 1975:99-101.
45. Berthelot P, Grattard F, Cazorla C, Passot JP, Fayard JP, Meley R, Bejuy J, Farizon F, Pozzetto B, Lucht F. Is nasal carriage of *Staphylococcus aureus* the main acquisition pathway for surgical-site infection in orthopaedic surgery? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2010;29:373-82.
46. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, Abbas M, Atema JJ, Gans S, van Rijen M, Boermeester MA, Egger M, Kluytmans J, Pittet D, Solomkin JS. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *The Lancet Infectious diseases* 2016;16:e276-e87.
47. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine* 2011;124:144-54.e8.
48. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2012;147:373-83.

49. Lehman CR, Ries MD, Paiement GD, Davidson AB. Infection after total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus or intravenous drug use. *The Journal of arthroplasty* 2001;16:330-5.
50. Harris AH, Reeder R, Ellerbe L, Bradley KA, Rubinsky AD, Giori NJ. Preoperative alcohol screening scores: association with complications in men undergoing total joint arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2011;93:321-7.
51. Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 2008;466:153-8.
52. Lieberman JR, Fuchs MD, Haas SB, Garvin KL, Goldstock L, Gupta R, Pellicci PM, Salvati EA. Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure. *The Journal of arthroplasty* 1995;10:191-5.
53. Hsieh PH, Chen LH, Lee MS, Chen CH, Yang WE, Shih CH. Hip arthroplasty in patients with cirrhosis of the liver. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2003;85:818-21.
54. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *The Journal of arthroplasty* 2005;20:460-6.
55. Gastmeier P, Breier A-C, Sohr D, Geffers C. Prävention der postoperativen Wundinfektionen. *Trauma und Berufskrankheit* 2012;14:110-4.
56. Webb BG, Lichtman DM, Wagner RA. Risk factors in total joint arthroplasty: comparison of infection rates in patients with different socioeconomic backgrounds. *Orthopedics* 2008;31:445.
57. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *The Journal of arthroplasty* 2009;24:105-9.
58. Ritter MA. Operating room environment. *Clinical orthopaedics and related research* 1999:103-9.
59. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices, Third Edition: American Society of Microbiology*; 2000:173-209.
60. Pandey R, Berendt A, Athanasou N, Group OCS. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2000;120:570-4.
61. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty: a retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *JBJS* 1999;81:1434-45.
62. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Airborne contamination of wounds in joint replacement operations: the relationship to sepsis rates. *The Journal of hospital infection* 1983;4:111-31.

63. Andersson AE, Bergh I, Karlsson J, Eriksson BI, Nilsson K. Traffic flow in the operating room: An explorative and descriptive study on air quality during orthopedic trauma implant surgery. *American journal of infection control* 2012;40:750-5.
64. Friberg B, Friberg S, Burman LG. Correlation between surface and air counts of particles carrying aerobic bacteria in operating rooms with turbulent ventilation: an experimental study. *J Hosp Infect* 1999;42:61-8.
65. Davis N, Curry A, Gambhir AK, Panigrahi H, Walker CR, Wilkins EG, Worsley MA, Kay PR. Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1999;81:886-9.
66. Schafroth M, Zimmerli W, Brunazzi M, Ochsner PE. *Infections. Total hip replacement: Springer*; 2003:65-90.
67. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Current infectious disease reports* 2008;10:394-403.
68. Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2006;20:1045-63.
69. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infectious disease clinics of North America* 2005;19:885-914.
70. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C. [Periprosthetic infection after hip arthroplasty]. *Der Orthopade* 2014;43:70-8.
71. Trampuz A, Perka C, Borens O. [Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2013;138:1571-3.
72. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clinical orthopaedics and related research* 1988:131-42.
73. Rodriguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, Riera M, Del Toro M, Granados A, Ariza X. Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clinical Microbiology and Infection* 2010;16:1789-95.
74. Frommelt L. [Aspiration of joint fluid for detection of the pathogen in periprosthetic infection]. *Der Orthopade* 2008;37:1027-34; quiz 35-6.
75. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The International journal of artificial organs* 2012;35:923-34.
76. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2010;92:2102-9.

77. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B, Dick W, Eriksson U, Trampuz A. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2010;92:138-48.
78. Feihl S, Trampuz A, Renz N. Diagnostik implantatassoziiierter Infektionen und Stellenwert der Sonikation. *OP-JOURNAL* 2017;33:102-6.
79. Schafer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:1403-9.
80. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2008;90:1869-75.
81. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *The American journal of medicine* 2004;117:556-62.
82. Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T. Validation of Synovial Aspiration in Girdlestone Hips for Detection of Infection Persistence in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Hip Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2016;3:684-7.
83. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *The New England journal of medicine* 2007;357:654-63.
84. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *Journal of clinical microbiology* 2010;48:1208-14.
85. Morawietz L, Classen RA, Schroder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, Neidel J, Gehrke T, Frommelt L, Hansen T, Otto M, Barden B, Aigner T, Stiehl P, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Strobel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Ruther W, Bos I, Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *Journal of clinical pathology* 2006;59:591-7.
86. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H, Ascherl R, Matziolis G, Hassenpflug J, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Schuh C, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Perino G, Zustin J, Berger I, Ruther W, Poremba C, Gehrke T. [Revised consensus classification. Histopathological classification of diseases associated with joint endoprostheses]. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2013;72:383-92.

87. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *Journal of clinical pathology* 1999;52:118-23.
88. Otto M, Kriegsmann J, Gehrke T, Bertz S. [Wear particles: key to aseptic prosthetic loosening?]. *Der Pathologe* 2006;27:447-60.
89. Muller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2008;3:31.
90. Fritz J, Lurie B, Miller TT, Potter HG. MR imaging of hip arthroplasty implants. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2014;34:E106-32.
91. Tigges S, Stiles R, Roberson J. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR American journal of roentgenology* 1994;163:377-80.
92. Plodkowski AJ, Hayter CL, Miller TT, Nguyen JT, Potter HG. Lamellated hyperintense synovitis: potential MR imaging sign of an infected knee arthroplasty. *Radiology* 2013;266:256-60.
93. Verberne SJ, Sonnega RJ, Temmerman OP, Raijmakers PG. What is the Accuracy of Nuclear Imaging in the Assessment of Periprosthetic Knee Infection? A Meta-analysis. *Clinical orthopaedics and related research* 2017;475:1395-410.
94. Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OP. The Accuracy of Imaging Techniques in the Assessment of Periprosthetic Hip Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2016;98:1638-45.
95. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science (New York, NY)* 1987;237:1588-95.
96. Vuong C, Gerke C, Somerville GA, Fischer ER, Otto M. Quorum-sensing control of biofilm factors in *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of infectious diseases* 2003;188:706-18.
97. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *Journal of clinical microbiology* 1999;37:1771-6.
98. Hanssen AD, Osmon DR. Evaluation of a staging system for infected hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 2002:16-22.
99. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2007;89:871-82.

100. Gulhane S, Vanhegan IS, Haddad FS. Single stage revision: regaining momentum. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2012;94:120-2.
101. Vanhegan IS, Morgan-Jones R, Barrett DS, Haddad FS. Developing a strategy to treat established infection in total knee replacement: a review of the latest evidence and clinical practice. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2012;94:875-81.
102. Hanssen AD, Spangehl MJ. Practical applications of antibiotic-loaded bone cement for treatment of infected joint replacements. *Clinical orthopaedics and related research* 2004;79:79-85.
103. Born P, Ilchmann T, Zimmerli W, Zwicky L, Graber P, Ochsner PE, Clauss M. Eradication of infection, survival, and radiological results of uncemented revision stems in infected total hip arthroplasties: 28 one-stage and 53 two-stage exchanges with a mean follow-up of 7 years. *Acta orthopaedica* 2016;87:637-43.
104. Winkler H. Bone grafting and one-stage revision of THR–biological reconstruction and effective antimicrobial treatment using antibiotic impregnated allograft bone. *Hip Int* 2012;22:S62-8.
105. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Re-Infection Outcomes following One- and Two-Stage Surgical Revision of Infected Hip Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015;10:e0139166.
106. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR* 2010;96:124-32.
107. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, McLardy-Smith P, Gundle R, Byren I. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010;65:569-75.
108. Schindler M, Christofilopoulos P, Wyssa B, Belaieff W, Garzoni C, Bernard L, Lew D, Hoffmeyer P, Uçkay I. Poor performance of microbiological sampling in the prediction of recurrent arthroplasty infection. *International orthopaedics* 2011;35:647-54.
109. Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL. Surgical Treatment of Prosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Changing Paradigms? *The Journal of arthroplasty* 2015;30:912-8.
110. Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *International Journal of Infectious Diseases* 2009;13:e444-e9.
111. Maurer TB, Ochsner PE. [Infected knee arthroplasty. A treatment algorithm at the Kantonsspital Liestal, Switzerland]. *Der Orthopade* 2006;35:917-8, 20-8.

112. De Man FH, Sendi P, Zimmerli W, Maurer TB, Ochsner PE, Ilchmann T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta orthopaedica* 2011;82:27-34.
113. Hochreiter B, Strahm C, Behrend H. Short-interval two-stage approach to primary total knee arthroplasty for acutely septic osteoarthritic knees. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2016;10:3115–2.
114. Erhart J, Jaklitsch K, Schurz M, Vecsei V, Ehall R. Cementless two-staged total hip arthroplasty with a short term interval period for chronic deep periprosthetic infection. Technique and long-term results. *Wiener klinische Wochenschrift* 2010;122:303-10.
115. Joseph J, Raman R, Macdonald D. Time interval between first and second stage revision hip arthroplasty for infection, the effect on outcome. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2003;85:58.
116. Lieb E, Hanstein T, Schuerings M, Trampuz A, Perka C. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer von periprothetischen Infektionen durch ein Fast-Track-Konzept ist ökonomisch unmöglich. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2015;153:618-23.
117. Stevens CM, Tetsworth KD, Calhoun JH, Mader JT. An articulated antibiotic spacer used for infected total knee arthroplasty: a comparative in vitro elution study of Simplex and Palacos bone cements. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 2005;23:27-33.
118. Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection. *The International journal of artificial organs* 2011;34:947-56.
119. Pivec R, Naziri Q, Issa K, Banerjee S, Mont MA. Systematic review comparing static and articulating spacers used for revision of infected total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:553-7. e1.
120. Voleti PB, Baldwin KD, Lee G-C. Use of Static or Articulating Spacers for Infection Following Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2013;95:1594-9.
121. Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, Lee MS, Shih HN, Yang WE. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2004;86-a:1989-97.
122. Jung J, Schmid NV, Kelm J, Schmitt E, Anagnostakos K. Complications after spacer implantation in the treatment of hip joint infections. *International journal of medical sciences* 2009;6:265.
123. Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, Nuesch R, Zellweger C, Vogt M, Zimmerli W. Factors associated with rifampin resistance in

staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection* 2013;41:431-7.

124. Zimmerli W. [Orthopaedic implant-associated infections : Update of antimicrobial therapy]. *Der Orthopäde* 2015;44:961-6.

125. Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18:1176-84.

126. Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine* 1995;155:1273-6.

127. Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, Assal M, Lew D, Hoffmeyer P, Uçkay I. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *Journal of Infection* 2010;61:125-32.

128. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2011;469:1002-8.

129. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17:45-56.

130. Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994;56:217-26.

131. Söderman P, Malchau H. Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement? *Clinical orthopaedics and related research* 2001;384:189-97.

132. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1969;51:737-55.

133. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clinical orthopaedics and related research* 1989;248:13-4.

134. WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet (London, England)* 2004;363:157-63.

135. ASA Physical Status Classification System. The American Society of Anesthesiologists, 2014. (Accessed 11.01.2016 at <http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-and-guidelines/search?q=physical>)

136. Wülker NK, T.; Rehart, St.; Reitze, P.; Roetman, B.; Rudert, M. Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie. 2.Auflage. Stuttgart, Deutschland Georg Thieme Verlag; 2010:7.

137. Schilling PL, Bozic KJ. Development and Validation of Perioperative Risk-Adjustment Models for Hip Fracture Repair, Total Hip Arthroplasty, and Total Knee Arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2016;98:e2.
138. Preininger B, Schmorl K, von Roth P, Winkler T, Matziolis G, Perka C, Tohtz S. [More muscle mass in men: explanatory model for superior outcome after total hip arthroplasty]. *Der Orthopade* 2013;42:107-13.
139. Preininger B, Schmorl K, von Roth P, Winkler T, Matziolis G, Perka C, Tohtz S. The sex specificity of hip-joint muscles offers an explanation for better results in men after total hip arthroplasty. *International orthopaedics* 2012;36:1143-8.
140. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, Newman D, Burke J, Mushtaq M, Huang A. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine* 1999;159:2449-54.
141. Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;64:392-7.
142. Jackson WO, Schmalzried TP. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. *Clinical orthopaedics and related research* 2000:101-5.
143. Romano C, Gala L, Logoluso N, Romano D, Drago L. Two-stage revision of septic knee prosthesis with articulating knee spacers yields better infection eradication rate than one-stage or two-stage revision with static spacers. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2012;20:2445-53.
144. Berend KR, Lombardi AV, Jr., Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:510-8.
145. Toulson C, Walcott-Sapp S, Hur J, Salvati E, Bostrom M, Brause B, Westrich GH. Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on "our institution's" experience from 1989 to 2003. *J Arthroplasty* 2009;24:1051-60.
146. Choi H-R, Kwon Y-M, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *The Journal of arthroplasty* 2013;28:899-903.
147. Puhto AP, Puhto TM, Niinimäki TT, Leppilähti JI, Syrjala HP. Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:1101-4.

Literaturverzeichnis

148. Haenle M, Skripitz C, Mittelmeier W, Skripitz R. Economic impact of infected total knee arthroplasty. *TheScientificWorldJournal* 2012;2012:196515.
149. Müller M, Trampuz A, Winkler T, Perka C. Die ökonomische Herausforderung der zentralisierten Behandlung von Patienten mit periprothetischen Infektionen. *Z Orthop Unfall* 2018; 156(04): 407-413.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Arten der Nachweise einer periprothetischen Infektion mit ihrer jeweiligen Sensitivität und Spezifität.....	22
Tabelle 2: Übersicht über beispielhafte Erkrankungen zur American Society of Anesthesiologists-Klassifikation in Anlehnung an die Klassifikation von 2014.....	41
Tabelle 3: Verteilung von Komorbiditäten auf die Gruppen, die das Risiko einer PPI erhöhen. Mehrfachnennungen sind möglich.....	45
Tabelle 4: Erregerspektrum der beiden Gruppen im Vergleich.....	58

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsschemata von periprothetischen Infektionen im zeitlichen Verlauf im Vergleich nach Lieb et. al.	26
Abbildung 2: Darstellung des operativen Vorgehens in beiden Gruppen im Vergleich.	35
Abbildung 3: Darstellung des Antibiotikaschemas zur Behandlung von periprothetischen Infektionen im zeitlichen Verlauf in beiden Gruppen.....	37
Abbildung 4: Vergleich der Voroperationen der Patienten mit H-TEP ansteigend geordnet nach der Gesamtzahl der Eingriffe je Gruppe.....	47
Abbildung 5: Vergleich der Voroperationen der Patienten mit K-TEP ansteigend geordnet nach der Anzahl der Gesamtzahl der Eingriffe je Gruppe.....	48
Abbildung 6: Zeitraum in Jahren zwischen Indexoperation und Explantation der infizierten Prothese.	49
Abbildung 7: Länge des prothesenfreien Intervalls in Tagen in beiden Gruppen.....	51
Abbildung 8: Dauer der Hospitalisierung in Tagen der Patienten beider Gruppen.	52
Abbildung 9: Aufenthaltsdauer der Patienten beider Gruppen auf der Intensivstation nach Reimplantation der Endoprothese.	53
Abbildung 10: Verteilung der Gesamtliegezeit in der Geriatrie auf die Patienten der Slowtrack-Gruppe in absteigender Reihenfolge.	54
Abbildung 11: CRP-Konzentration in mg/l in beiden Gruppen vor Explantation, vor Reimplantation und vor Entlassung.	56

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 12: Leukozytenkonzentration in tsd./ μ l in beiden Gruppen vor Explantation, vor Reimplantation und vor Entlassung.	57
Abbildung 13: Ergebnisse des Bewegungsausmaßes der Hüftpatienten beider Gruppen.	61
Abbildung 14: Ergebnisse des Bewegungsausmaßes der Kniepatienten beider Gruppen.	63
Abbildung 15: Ergebnisse der Visuellen Analog Skala beider Gruppen in Ruhe.	65
Abbildung 16: Ergebnisse der Visuellen Analog Skala beider Gruppen in Bewegung.	66
Abbildung 17: Ergebnisse des Harris Hip Scores beider Gruppen.	68
Abbildung 18: Ergebnisse des Knee Society Scores, erster Teil.	70
Abbildung 19: Ergebnisse des Knee Society Scores, zweiter Teil.	71

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Malte Stuhler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Outcomeanalyse des kurzen versus langen Intervalls beim zweizeitigen septischen Wechsel von Hüft- und Knieendoprothesen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

10 Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Malte Stuhlert hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Janz V, Bartek B, Wassilew GI, **Stuhlert M**, Perka CF, Winkler T. Validation of Synovial Aspiration in Girdlestone Hips for Detection of Infection Persistence in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016 Mar;31(3):684-7. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.053. Epub 2015 Oct 9.

Beitrag im Einzelnen:

Herr Stuhlert war an der Akquise der Daten und den klinischen Nachuntersuchungen beteiligt. Er wirkte an der Erstellung des Manuskripts mit.

11 Publikationsliste

Janz V, Bartek B, Wassilew GI, **Stuhler M**, Perka CF, Winkler T. Validation of Synovial Aspiration in Girdlestone Hips for Detection of Infection Persistence in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016 Mar;31(3):684-7. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.053. Epub 2015 Oct 9.

Impact Faktor: 3,055

(Rang 9/75 Orthopädische Journals, „Topjournal“ gemäß Promotionsordnung von 2012 der Charité Universitätsmedizin Berlin; Eigenfaktor: 0,027450)

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. univ. et scient. med. Tobias Winkler danke ich für die Überlassung des Themas meiner Dissertation. Außerdem bedanke ich mich herzlich für die umfangreiche und intensive Betreuung und enge Zusammenarbeit im Rahmen aller Teilschritte der Promotion sowie der daraus hervorgehenden Veröffentlichungen.

Frau Anne Zergiebel danke ich für die intensive Einarbeitung und Hilfe bei der Erfassung der Daten und den Nachuntersuchungen der Patienten.

Frau Annette Bowitz und Frau Zergiebel möchte ich außerdem für die flexible Überlassung der Räumlichkeiten und PC-Arbeitsplätze danken. Besonders hervorzuheben ist die stets hervorragende Zusammenarbeit, die die vielen Stunden Arbeit stets angenehm haben werden lassen.

Herrn PD. Dr. med. Andrej Trampuz möchte ich für die zahlreichen Anregungen bei der Erstellung der statistischen Auswertung für die Paper danken.

Frau Anne-Katrin Fietz danke ich für die Einführung in die für diese Arbeit nötigen statistischen Programme.

Bei meiner Frau Laura und meiner Familie möchte ich mich für die unermüdliche Unterstützung bedanken.